

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1913

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

P.-L. MARIE

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

LAURÉAT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE (PRIX PERRON, 1910)

Né à Caen le 18 Janvier 1883.

Travail des Services et Laboratoires du D^r W. CETTINGER (Hôpital Broussais) et du Prof P. TEISSIER (Hôpital Claude-Bernard).

De l'Antipepsine

Recherches expérimentales sur la résistance des
tissus vivants à la digestion peptique

Président : M. TEISSIER, Professeur.

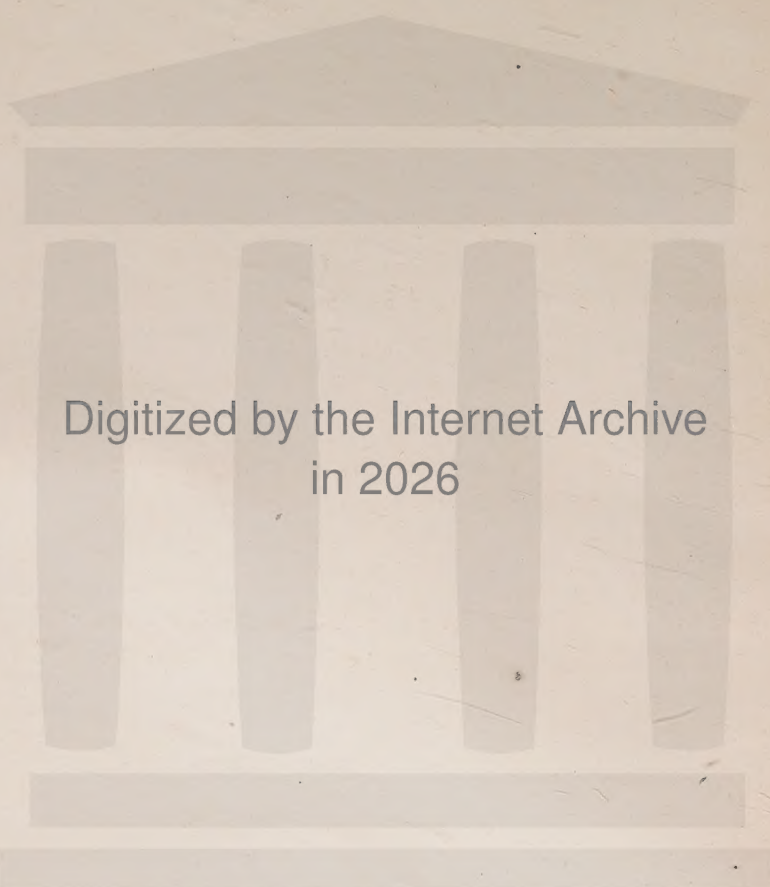
PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1913



153



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1913

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

P.-L. MARIE

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

LAURÉAT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE (PRIX PERRON, 1910)

Né à Caen le 18 Janvier 1883.

Travail des Services et Laboratoires du D^r W. OETTINGER (Hôpital Broussais) et du Prof^r P. TEISSIER (Hôpital Claude-Bernard).

De l'Antipepsine

Recherches expérimentales sur la résistance des
tissus vivants à la digestion peptique

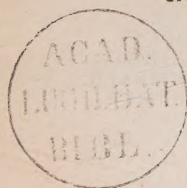
Président : M. TEISSIER, Professeur.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE. 2

1913



FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.....	M.	LANDOUZY.
Professeurs.....	MM.	
Anatomie.....		NICOLAS.
Physiologie.....		CH. RICHEL.
Physique médicale.....		WEISS.
Chimie organique et Chimie minérale.....		GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....		ACHARD.
Pathologie médicale.....		WIDAL.
Pathologie chirurgicale.....		TEISSIER.
Anatomie pathologique.....		N...
Histologie.....		MARIE (Pierre).
Opérations et appareils.....		PRENANT.
Pharmacologie et Matière médicale.....		HARTMANN.
Thérapeutique.....		POUCHET.
Hygiène.....		MARFAN.
Médecine légale.....		CHANTEMESSE
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.....		THOINOT.
Pathologie comparée et expérimentale.....		LETULLE.
		ROGER.
		CHAUFFARD.
		GILBERT
		DEBOVE.
		LANDOUZY.
		HUTINEL.
		GAUCHER.
		BALLET (Gilbert).
		DEJERINE.
		DELBET (Pierre).
		QUENU.
		RECLUS.
		SEGOND.
		DE LAPPERSONNE.
		N...
		BAR.
		PINARD.
		RIBEMONT-DESSAIGNES.
		POZZI.
		KIRMISSON.
		ROBIN.

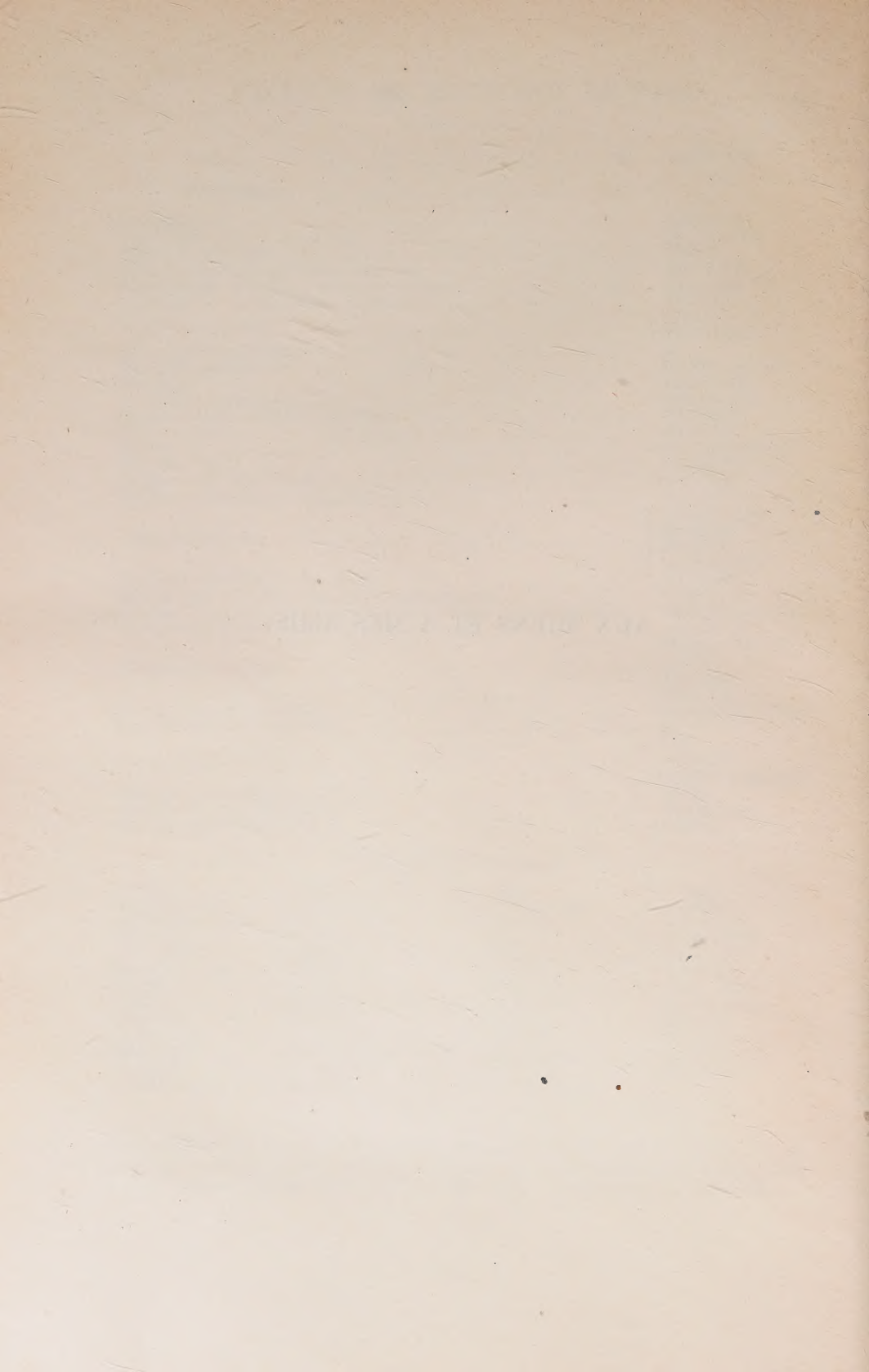
Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
BALTHAZARD	DESGREZ	LENORMANT.	PROUST.
BERNARD (Léon).	DUVAL (Pierre).	LEQUEUX.	RATHERY.
BRANCA.	GOUGEROT.	LERI.	RETTERER.
BRINDEAU.	GREGOIRE.	LOEPER.	RICHAUD.
BROCA (André).	GUENIOT.	MACAIGNE.	ROUSSY.
BRUMPT.	GUILLAIN	MAILLARD.	ROUVIERE.
CAMUS.	JEANNIN.	MORESTIN.	SCHWARTZ.
CARNOT.	JOUSSET.	MULON.	SICARD.
CASTAIGNE.	LABBE (Marcel).	NICLOUX.	TERRIEN (F.).
CHEYASSU.	LAIGNEL-LAVASTINE.	NOBECOURT	TIFFENEAU.
CLAUDE.	LANGLOIS.	OKINCZYC.	ZIMMERN.
COUVELAIRE.	LECENE.	OMBREDANNE.	

Le Secrétaire de la Faculté : DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ou improbation.

AUX MIENS ET A MES AMIS



A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
M. le Professeur Pierre TEISSIER

*Hommage de reconnaissance et de
respectueux dévouement.*

A M. LE DOCTEUR W. OETTINGER

En témoignage de gratitude et de profond attachement.

A MES MAÎTRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE CAEN

MM. les Docteurs A. AUVRAY, GIDON, E. GUILLET

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX DE PARIS

Externat

M. le P^r E. KIRMISSON (1905).

M. le P^r agrégé E. SCHWARTZ (1905-1906).

M. le P^r A. CHAUFFARD (1906-1907).

Internat provisoire

M. le P^r agrégé P. CARNOT (1907-1908).

M. le D^r F. LABADIE-LAGRAVE (1907-1908).

Internat

M. le D^r L. LACOMBE (1908-1909).

M. le D^r E. AVIRAGNET (1909-1910).

M. le D^r F. BALZER (1909-1910).

M. le D^r W. OETTINGER (1910-1911).

M. le P^r P. TEISSIER (1911-1912).

A MM. les Docteurs G. GASNE (*in memoriam*), P. RICHE, P. SAINTON,
L. GUILLEMOT, B. WEILL-HALLÉ, médecins des Hôpitaux.

A MES MAÎTRES DANS LES LABORATOIRES

M. le P^r O. DUBOSCQ, MM. BORREL et BINOT (*in memoriam*).

A MES AMIS

les Docteurs Noël FIESSINGER, Ch. VILLANDRE

INTRODUCTION

Pourquoi l'estomac ne subit-il pas les mêmes modifications que les substances d'origine animale qu'il renferme pendant la digestion ? Comment se fait-il que sa sécrétion qui attaque si rapidement et si puissamment les protéiques n'ait aucune action sur les albuminoïdes qui le constituent lui-même ? C'est là une question qui vient à l'esprit dès qu'on étudie le processus de la digestion stomacale. Le problème a préoccupé les chercheurs depuis que SPALLANZANI est mis en évidence les propriétés dissolvantes du suc gastrique.

A la suite de J. HUNTER, on admit d'abord que la résistance à l'autodigestion était due à une force mystérieuse, quasi surnaturelle, le « principe vital », ce qui dispensa pendant longtemps de chercher une explication plus précise. Puis, peu à peu, à mesure que s'accroissait le domaine de nos connaissances biologiques et qu'en même temps se perfectionnait la technique expérimentale, les recherches se multipliaient et des solutions variées étaient proposées, bien souvent inspirées des récentes acquisitions scientifiques et reflétant les idées dominantes du moment. Avec la naissance de l'histologie, éclôt la théorie de la protection épithéliale, avec les premières applications de la chimie à la physiologie,

la théorie de l'alcalinité sanguine de défense, enfin, plus près de nous, les notions nouvelles sur les toxines, les anticorps et l'immunité donnent bientôt lieu à la théorie de l'antipepsine.

A l'heure actuelle, malgré tous ces travaux, la question comporte encore bien des obscurités et nombreux sont les chercheurs qui s'efforcent d'approfondir et d'expliquer le processus de défense de l'estomac. C'est que le problème est d'importance capitale. Il dépasse maintenant de beaucoup les limites de l'estomac. Beaucoup plus vaste, il embrasse la question de la résistance des tissus non seulement aux sucs digestifs, mais aux ferments protéolytiques en général. Or, ceux-ci sont répandus dans tous les organes, on les trouve partout, aussi bien dans les tissus très spécialisés en vue de la protéolyse, comme l'estomac, que dans la cellule du leucocyte polynucléaire ; on les rencontre chez tous les animaux, du vertébré supérieur à l'amibe monocellulaire. On peut dès lors juger de l'amplitude du problème et de son importance en biologie générale, la réponse qu'on lui donne devant expliquer le mode de défense contre la protéolyse chez tous les tissus et chez toutes les cellules animales vivantes. Nous nous occuperons plus particulièrement dans ce travail de la résistance de l'estomac et de certains organes à l'agression peptique, mais il ne faudra pas s'étonner après ces considérations, si nous invoquons parfois à l'appui de nos idées des faits plus généraux ayant trait à la défense commune des tissus contre les ferments protéolytiques.

L'intérêt de la question n'est pas seulement biologique ; son importance au point de vue pathologique est

indiscutable. Il n'existe à l'heure actuelle aucune pathogénie satisfaisante de l'ulcère de l'estomac et il n'en existera pas tant que les facteurs de défense de la muqueuse gastrique ne seront pas mieux connus.

Dans ces dernières années, la théorie qui attribue la résistance de l'estomac à la présence d'une antipepsine a précisément été appliquée à la pathogénie de l'ulcère rond, qui relèverait ainsi d'un défaut d'antipepsine dans la muqueuse gastrique. Dans ce travail, nous nous proposons d'examiner les bases de cette théorie qui a été adoptée avec enthousiasme en Allemagne et en Russie et qui est encore peu connue en France. Nous en discuterons la valeur à la lumière des faits expérimentaux et nous nous demanderons si elle fournit une réponse satisfaisante aux multiples difficultés de la question de la résistance de l'estomac à l'autodigestion. A son défaut, nous chercherons s'il est une théorie plus acceptable dans l'état actuel de nos connaissances, sans avoir la prétention d'apporter ici une solution définitive.

PREMIÈRE PARTIE

LES THÉORIES CLASSIQUES SUR LA RÉSISTANCE DE L'ESTOMAC A L'AUTODIGESTION

Avant d'aborder la question de l'antipepsine, il est indispensable de passer en revue les diverses théories émises antérieurement. Nous les exposerons d'après leur ordre chronologique et à propos de chacune d'elles, nous examinerons la valeur des critiques auxquelles nulle d'entre elles n'échappe. Cette mise au point est nécessaire pour jeter un peu de clarté sur un sujet aussi complexe que le nôtre. Il y a d'ailleurs fort longtemps, du moins à notre connaissance, qu'on n'a présenté un tableau d'ensemble de ces théories, les auteurs se contentant le plus souvent de mettre en lumière les seuls faits qui peuvent prêter appui à leur conception ou de faire une critique sommaire des opinions adverses.

*
* *

La théorie vitale.

JOHN HUNTER, en 1772, émit la première théorie sur la résistance de l'estomac à l'autodigestion, la *théorie*

vitale. Il observe, fait noté aussi par SPALLANZANI (1), que, si on laisse à la température du corps vivant un animal tué en pleine digestion, l'estomac et les organes voisins (rate, foie et même diaphragme) sont digérés rapidement. De même, dans les autopsies humaines de sujets morts subitement en période digestive, la muqueuse gastrique est trouvée en état de ramollissement très prononcé. HUNTER en conclut que *les tissus en général, et l'estomac en particulier, ne sont capables de résister à l'action dissolvante du suc gastrique, que lorsqu'ils se trouvent combinés au « living principle », à la force vitale*. S'il était possible, dit-il, de mettre la main dans l'estomac d'un animal vivant et de l'y laisser assez longtemps, on ne trouverait pas trace d'action dissolvante produite par le suc gastrique, mais si on y mettait la même main séparée du corps, on verrait aussitôt se manifester l'activité de la sécrétion digestive.

A vrai dire, on peut difficilement accorder la dénomination de théorie à l'opinion de HUNTER, car il ne s'agit là que d'une simple constatation de faits. L'auteur anglais n'explique pas en effet en quoi consiste le principe vital, non plus que les modifications permettant l'autodigestion qui peuvent survenir après la mort au niveau de l'estomac. Cependant, des recherches de HUNTER, un premier fait reste acquis : l'estomac, si résistant pendant la vie, se digère comme les autres tissus après la mort. En outre, si cette dernière est survenue en pleine digestion, la muqueuse gastrique est très rapidement détruite par le ferment qu'elle a sécrété.

(1) SPALLANZANI, L. *Expériences sur la digestion* (trad. SENEBIER), p. 278 Genève, 1784.

CLAUDE BERNARD, en 1856, porta le premier coup à la théorie de HUNTER, en montrant que les tissus vivants pouvaient être attaqués par le suc gastrique. Les pattes postérieures d'une grenouille, introduites dans l'estomac d'un chien à fistule, sont digérées, alors que l'animal demeure en vie. De même est digérée une anguille vivante introduite de la même façon et dont la tête seule émerge. La célèbre expérience de la grenouille a été refaite par de nombreux physiologistes avec le même résultat. FRENZEL l'a répétée avec succès au moyen d'un suc gastrique artificiel : il place une patte de grenouille vivante dans de l'acide chlorhydrique dilué, une autre patte dans une solution de pepsine, une troisième dans un mélange chlorhydro-peptique et met l'animal à l'étuve à 38°. La patte mise dans l'acide chlorhydrique est légèrement corrodée, mais seule la patte placée dans le mélange chlorhydro-peptique est attaquée et digérée jusqu'aux os.

On pourrait objecter à l'expérience de CLAUDE BERNARD que l'influence d'une température élevée peut être défavorable aux tissus d'un animal à sang froid et y déterminer des modifications qui les rendent pathologiques. Comme tels, ils pourraient alors succomber à l'action du suc gastrique. L'expérience de PAVY répond victorieusement à cette critique : l'auteur anglais introduit avec précaution, sans lui faire subir de traumatisme et surtout sans gêner la circulation, l'oreille d'un lapin vivant dans l'estomac d'un chien en pleine digestion. Au bout de deux heures, quelques érosions se voient à la surface, après deux heures et demie, la pointe de l'oreille sur une étendue d'un demi pouce est complètement digérée.

Ces expériences battaient en brèche la théorie de l'immunité générale des tissus vivants vis-à-vis du suc gastrique et la conception de HUNTER fut dès lors abandonnée.

*
* *

La défense épithéliale.

CLAUDE BERNARD attribua la résistance de l'estomac à l'action protectrice de son épithélium. Si le suc gastrique ne digère pas l'estomac vivant, c'est que la pepsine n'est pas résorbée à sa surface ; la couche épithéliale s'y oppose ; elle se détruit et se renouvelle pendant la vie avec une grande facilité ; de là, quand la mort survient, la rapide altération de l'estomac qui se trouve alors désarmé vis-à-vis du suc gastrique. L'épithélium qui tapisse sa paroi interne enferme donc le liquide digestif « comme dans un vase aussi imperméable que s'il était de porcelaine », avec cette différence toutefois, que cet enduit protecteur est soumis à une mue incessante. Si la patte de grenouille est digérée, c'est que son épithélium est détruit et ne peut plus se renouveler une fois mis au contact du suc gastrique acide.

INZANI et LUSSANA acceptèrent les idées de CLAUDE BERNARD, avec quelques réserves cependant, car ils observèrent parfois l'absence de digestion de l'estomac après destruction de sa muqueuse.

SEHRWALD tenta de préciser le mécanisme de la défense épithéliale et invoqua une action élective de l'épithélium gastrique sur les liquides mis en sa présence, cette fonction étant particulièrement active à l'égard des ferments

digestifs qu'elle empêche de pénétrer. Nous reparlerons plus loin de ces recherches.

De nombreuses objections ne tardèrent pas à être faites à la théorie de CLAUDE BERNARD et divers expérimentateurs montrèrent que si l'on vient à dépouiller l'estomac de son revêtement épithélial, l'autodigestion ne s'ensuit pas : l'épithélium n'est donc pas indispensable à la protection de la paroi gastrique.

Dès 1867, SCHIFF montrait que si l'on gratte avec l'ongle l'intérieur de l'estomac, le doigt étant introduit par une fistule, jamais on ne constate ultérieurement d'autodigestion à l'endroit privé d'épithélium. Bien plus, une plaie de la muqueuse gastrique entretenue pendant six semaines ne provoque aucun ramollissement de la paroi sous-jacente. Enfin, SCHIFF fait des nouets ou des sacs d'estomac de bœuf, la muqueuse étant tournée vers l'extérieur, et les place dans du suc gastrique ou dans une fistule stomacale : il constate toujours un ramollissement gélatineux de la couche musculaire alors que l'épithélium est encore microscopiquement intact. L'agent dissolvant a donc dû franchir l'épithélium qui n'a aucunement servi à protéger les autres tuniques. Cette dernière expérience est d'ailleurs bien critiquable, car elle s'éloigne beaucoup des conditions de la réalité et met en œuvre un tissu mort.

Les exérèses de muqueuse gastrique, faites le plus souvent dans le but de créer des ulcères expérimentaux, vinrent confirmer les faits avancés par SCHIFF. Pour que ces ablations soient démonstratives, il faut ou fixer les bords de la muqueuse ou réséquer de très larges surfaces de muqueuse, car la plaie subit un rétrécissement très

rapide et considérable, la muqueuse périphérique se fronçant immédiatement et venant par glissement recouvrir en entier la perte de substance quand ses dimensions ne dépassent pas dix centimètres (TIXIER). En fixant les bords de la muqueuse, GRIFFINI et VASSALE (1) constatent que la musculature exposée au suc gastrique ne subit aucune digestion ; la réparation de la plaie se fait très vite, en huit à dix jours, par régénération de l'épithélium cylindrique qui donne bientôt naissance à des bourgeons néo-glandulaires. MATTHES, par un artifice ingénieux, empêche la rétraction de la muqueuse : il coud un large anneau de verre sur la musculo-séreuse gastrique, tendant ainsi la paroi au maximum, et, après gastrotomie, il excise la muqueuse correspondante. Au bout de quinze jours, la musculature, qui forme encore au centre le fond de la plaie, n'a subi aucune digestion, elle présente son épaisseur normale. Dans les expériences de TIXIER (2), où l'auteur enlève jusqu'à vingt-cinq centimètres de muqueuse, on note la même absence d'auto-digestion du fond de la perte de substance.

La réparation des excisions de muqueuse, tant expérimentales que chirurgicales, se fait d'ailleurs très facilement. Elle relève de processus multiples : rétraction des bords, néoformation d'un épithélium simplifié de revêtement issu de la muqueuse par glissement ou par greffe, qui tardivement tend à récupérer sa fonction sécrétoire (TIXIER). Il n'en reste pas moins certain que la régénération de l'épithélium en présence du suc gas-

(1) GRIFFINI, L. et VASSALE, G. *Über Reproduction von Magenschleimhaut* Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path., 1888, **3**, 425.

(2) TIXIER, L. *Les ulcères gastriques expérimentaux*. Thèse Paris, 1908

trique actif ne peut se faire assez rapidement pour protéger les couches sous-jacentes qui, cependant, restent indemnes malgré leur contact prolongé avec le liquide digestif.

Toutes ces constatations ruinent la théorie de la protection épithéliale. Elle est d'ailleurs passible encore d'autres objections. Comme nous le verrons plus loin dans nos expériences, des tissus et des organes non protégés par l'épithélium peuvent résister à l'action du suc gastrique. L'injection d'une grande quantité de sucs digestifs, gastrique ou pancréatique, dans le péritoine, dans le sac dorsal de la grenouille, dans la vessie, dans l'uretère (GAGLIO), c'est-à-dire dans des organes où on ne saurait admettre une rénovation épithéliale très intense ne provoque pas trace de digestion.

La théorie de CLAUDE BERNARD, inadmissible pour tous ces motifs, contient cependant une part de vérité : il paraît certain que l'épithélium gastrique possède une résistance plus grande que tous les autres à l'agression chlorhydro-peptique. SCHIFF lui-même remarquait qu'après suppression de la circulation, il était difficilement attaqué par le suc gastrique. L'épithélium corné du gésier des oiseaux granivores peut séjourner plusieurs jours dans l'estomac d'un chien sans être modifié. RUZICKA montre que, dans le suc gastrique artificiel, les cellules épithéliales gastriques résistent beaucoup plus longtemps à la digestion que celles de la langue et de l'intestin. D'autre part, si l'épithélium a vraiment dans l'absorption le rôle sélectif que lui attribue SEHRWALD, il acquiert par là une nouvelle valeur protectrice.

Le mucus protecteur.

SCHIFF, après avoir ruiné la théorie de CLAUDE BERNARD, proposa une nouvelle conception. Pour lui, *l'agent de défense contre l'agression digestive est le mucus sécrété par les cellules épithéliales*. La couche visqueuse qu'il forme, intimement adhérente à la muqueuse, serait imperméable à la pepsine et inattaquable par elle. Sa présence explique le défaut d'autodigestion pendant la vie et chez de nombreux cadavres, l'absence d'ulcération au niveau des plaies et des érosions superficielles de l'estomac, plaies qui provoqueraient par irritation locale l'hypersécrétion du mucus.

Pour démontrer le rôle protecteur du mucus, SCHIFF fait l'expérience suivante : dans la canule gastrique d'un chien à fistule maintenu à jeun, il introduit une autre canule plus longue, faisant saillie dans l'estomac, puis il fait parvenir dans la cavité gastrique de la nourriture pour exciter la sécrétion. Au bout de deux heures, l'extrémité interne de la canule est couverte de mucus ; si on place alors un petit morceau de viande ou de blanc d'œuf cuit dans la partie la plus interne de la canule, on ne constate d'ordinaire au bout de douze heures aucune modification du contenu de la canule alors que celui de l'estomac est digéré. La canule renferme du mucus, qui a empêché la digestion en s'opposant au passage de la pepsine ; de plus, le contenu de la canule est en général dépourvu d'acidité.

HARLEY soutient une opinion semblable à celle de SCHIFF sur le mucus. Il s'appuie sur l'expérience sui-

vante : à un porc en période digestive, il enlève l'estomac et le divise en deux moitiés dont l'une est libérée du mucus adhérent à la muqueuse. Avec chacune de ces moitiés, il forme un sac qu'il remplit de suc gastrique. Le sac dépouillé de mucus est dissous en quelques heures, l'autre résiste plus longtemps, ce qui confirme pour HARLEY la valeur protectrice du revêtement de mucus. Cependant, cette expérience s'éloigne bien des conditions de la réalité. En outre, l'ablation du mucus doit léser gravement la couche épithéliale et faciliter ainsi l'action du suc gastrique sur les parties sous-jacentes.

CHARRIN fait jouer aussi un grand rôle au mucus dans la défense de l'estomac. « Il forme un véritable vernis protecteur défendant même la muqueuse contre ses propres sécrétions, car c'est à ce mucus qu'incombe en partie la tâche de s'opposer à la digestion de ce revêtement. Qu'une solution de continuité ou qu'une perte de substance se produise, du moment où le mucus ne protège plus la paroi, le suc gastrique, digérant le tissu, provoque l'extension d'une ulcération. »

La théorie du mucus protecteur a été rajeunie récemment par DE KLUG. Cet auteur soutient que la mucine, qu'elle soit d'origine gastrique, biliaire, salivaire ou kystique, retarde la digestion de l'albumine (fibrine). La couche externe de la muqueuse de l'estomac est digérée par le suc gastrique deux fois mieux que la couche interne qui contient les cellules mucipares. La moitié interne des muqueuses stomacale et intestinale exerce une influence d'inhibition sur l'action digestive du suc gastrique et de la pepsine. l'ébullition ne détruit pas cette propriété. Réfractaire à la digestion et à la diffusion, la

mucine protège la paroi stomacale qu'elle recouvre. Elle agirait, d'après DE KLUG, en adsorbant la pepsine qu'elle rend ainsi inactive.

Pour tous les auteurs précédents, l'inattaquabilité du mucus par le suc gastrique est un dogme. En réalité, le mucus est-il si réfractaire à la digestion^{*} peptique? A. SCHMIDT observe que le mucus à la température du laboratoire n'est pas attaqué par le suc gastrique naturel ou artificiel; par contre, à 37°, il est digéré assez rapidement; cette digestion exige toutefois le double du temps nécessaire à celle du même poids de blanc d'œuf. La teneur en HCl influe nettement sur la rapidité de la digestion et l'HCl seul peut même, mais beaucoup plus lentement, arriver à attaquer le mucus. Il ne s'agit pas ici d'une simple dissolution du mucus, mais bien d'un changement profond, car, dans le filtrat, ni l'addition d'acide acétique, ni la dilution ne détermine la précipitation de la mucine. J.-CH. ROUX et RIVA ont contredit les conclusions de SCHMIDT et soutenu que même après séjour à l'étuve pendant 74 heures le mucus intestinal et la mucine ne subissent pas d'attaque appréciable par le suc gastrique naturel (gastérine de FRÉMONT) ou artificiel. HAMMARSTEN (1) cependant, confirme les données de SCHMIDT : la mucine ne résiste pas à la digestion peptique et ses produits de dégradation sont des substances analogues aux albumoses et aux peptones renfermant encore des noyaux d'hydrates de carbone. Le mucus à la température du corps se digère donc dans le suc gas-

(1) HAMMARSTEN. O. *Lehrbuch der physiol. Chemie*, p. 53, Wiesbaden, 1907, 6^e éd.

trique et d'autant plus facilement que la concentration en HCl est plus élevée.

Cette constatation a d'ailleurs été faite cliniquement par KAUFMANN. Dans l'hyperchlorhydrie, il observe un manque de mucus, révélé par la fluidité et la rapidité de filtration du suc gastrique et, à l'examen microscopique, il note que les divers éléments corpusculaires apparaissent isolés, avec un contour net et se colorent bien par la solution iodo-iodurée. Pour KAUFMANN, cette « amyxie gastrique » prive la muqueuse d'un enduit protecteur contre l'HCl et cette condition ne serait pas sans influence sur la production des ulcères ou créerait tout au moins une prédisposition à cet égard.

D'autres objections que celle de la digestibilité du mucus peuvent être adressées à la théorie de HARLEY et de SCHIFF. D'abord, si le mucus devait à lui seul assurer la protection de l'estomac, la quantité sécrétée devrait être beaucoup plus grande. En effet, RIEGEL (1), SCHMIDT, TELLERING (2), SCHUTZ (3), VON ALDOR (4) admettent tous que la sécrétion normale aussi bien à jeun qu'en période digestive est très faible. SCHMIDT, par la méthode ordinaire d'extraction de la mucine, n'a réussi qu'à en retirer des traces de l'estomac du porc ; chez l'homme, tant pendant la vie qu'après la mort, il lui a été impossible de recueillir assez de mucus pour tenter la préparation de la mucine gastrique.

(1) RIEGEL, F. *Die Erkrankungen des Magens*, 2^e éd. Wien, 1903.

(2) TELLERING. *Beiträge zur microscopischen Untersuchung des Magenschleims beim Menschen*. Inaug. Diss. Bonn, 1894.

(3) SCHUTZ, E. Untersuchungen über den Magenschleim. *Arch. f. Verdauungskr.*, 1905. **11**. 397 et 514.

(4) VON ALDOR, L. Beiträge zur Pathologie der Magenschleimabsonderung. *Berl. klin. Woch.*, 1909, N^o 18 et 19, p. 826 et 882.

Contre la théorie de SCHIFF, on peut encore invoquer ce fait que dans le contenu gastrique normal les particules alimentaires sont réunies les unes aux autres et maintenues cohérentes par un mucus visqueux qui les enrobe et que, malgré cela, elles sont digérées. De même, si on introduit dans l'estomac d'un chien à fistule des aliments placés dans des filets très fins, ceux-ci sont aussitôt englués de mucus et cependant leur contenu est dissous. De même, des mollusques, introduits vivants dans l'estomac, se couvrent d'un mucus abondant et n'en sont pas moins digérés. D'autre part, après la mort, le mucus a beau couvrir l'estomac et l'intestin, cela n'empêche point leur attaque par les ferments protéolytiques. Si on isole, comme l'a fait OTTE, une anse intestinale et qu'on en lie l'artère afférente, la paroi se couvre d'une couche abondante de mucus, ce qui ne l'empêche pas d'être digérée si on y injecte du suc gastrique ou pancréatique, alors que, dans les mêmes conditions, une anse dont l'artère n'est pas ligaturée résiste parfaitement à l'agression protéolytique, même lorsque l'épithélium a été détruit. Enfin, si le mucus était imperméable à la pepsine ou l'inactivait par adsorption, tout processus de digestion serait impossible dans l'estomac, la pepsine étant sécrétée par les glandes au-dessous de la couche de mucus qui recouvre l'épithélium.

Il ne faudrait cependant pas en conclure que le rôle du mucus est nul. Les examens microscopiques de RUZICKA montrent que les cellules épithéliales gastriques entourées de mucus résistent plus longtemps à la digestion que celles qui en sont dépouillées. SAWRIEW (1)

(1) SAWRIEW, E. Inaug. Diss. Saint-Petersbourg, 1901.

observe chez des chiens à petit estomac de PAVLOV que l'irritation mécanique de l'estomac détermine la sécrétion d'une grande quantité de mucus. ZWEIF, dans des expériences plus précises, en faisant subir diverses atteintes, thermiques ou chimiques, à des fragments de muqueuse gastrique, soit libérés, soit recouverts de leur mucus, constate microscopiquement des lésions nécrotiques profondes dans le premier cas, purement superficielles dans le second.

L'influence protectrice du mucus apparaît nettement dans la cure de l'ulcère rond par l'azotate d'argent (SCHALLI) (1) ou par le sous-nitrate de bismuth (MATTHES, SURMONT et DRBUS) qui agissent en provoquant une sécrétion muqueuse abondante. TURCK (2), qui soutient l'origine toxique de l'ulcus, montre que le processus de guérison de ses ulcères expérimentaux débute par un accroissement considérable du nombre des cellules mucipares.

Le mucus représente donc un moyen physiologique de défense de l'estomac contre les irritations mécaniques ou chimiques, et aussi, mais à un bien moindre degré, contre l'action chlorhydro-peptique, puisque nous avons vu qu'il succombe lui-même, quoique moins facilement que les protéiques, à la digestion. Par suite, il ne saurait être l'unique obstacle à l'autodigestion de l'estomac.

(1) SCHALLI, F. A. De l'absence de mucus dans l'estomac. *Arch. des mal. de l'app. dig.*, 1909, 3, 79.

(2) TURCK, F. B. Ulcer of the stomach : pathogenesis and pathology. *Journ. of the Amer. med. Ass.*, 1906, p. 1753.

L'alcalinité sanguine de défense.

Aux conceptions de CL. BERNARD et de HARLEY-SCHIFF, F.-W. PAVY, en 1863, opposa une nouvelle théorie très ingénieuse, qui rencontra un grand succès et fut pendant de longues années regardée comme la solution définitive du problème de la résistance de l'estomac à l'autodigestion. D'après cet auteur, *le suc gastrique est neutralisé au fur et à mesure de sa pénétration dans la muqueuse grâce à l'alcalinité du plasma sanguin et devient ainsi inactif*. Cette neutralisation est favorisée par la présence d'un riche réseau capillaire sous-épithélial et par ce fait que, précisément, le sang de ces capillaires est plus riche en alcali qu'en tout autre point de l'organisme, du chlore lui ayant été enlevé aux dépens du chlorure de sodium pour former l'acide chlorhydrique du suc gastrique grâce à l'activité sécrétoire des glandes. Dès qu'il y a interruption ou gêne de la circulation, la neutralisation devenant insuffisante, la corrosion commence.

VIRCHOW (1) avait déjà imputé aux troubles circulatoires locaux, la nécrose de la paroi gastrique et la genèse de l'ulcère rond, mais cette conception était restée à l'état d'hypothèse, tandis que PAVY chercha par de nombreuses expériences à fonder sa théorie sur des bases solides.

Par une première série de recherches dont nous avons

(1) VIRCHOW, R. Historisches, Kritisches u. Positives zur Lehre der Unterleibsaffektionen, *Arch. f. path. Anat. u. Phys. u. f. klin. Med.*, 1853, 5, 281.

déjà parlé plus haut, il établit que l'ablation ou la destruction partielle de la muqueuse n'est jamais suivie de digestion de la paroi de l'estomac, tant qu'il n'y a pas de troubles circulatoires, ce qui exclut le rôle défensif de l'épithélium invoqué par les théories antérieures.

Dans une seconde série d'expériences, PAVY cherche à démontrer que, par contre, l'épithélium étant intact, dès que la circulation vient à être interrompue, l'autodigestion se produit. Sur un chien en pleine digestion, il lie l'œsophage, le pylore et le ligament gastro-épiploïque, en comprenant les vaisseaux dans la ligature ; puis il laisse vivre l'animal pendant plusieurs heures. A l'autopsie, on ne trouve pas de perforation vraie, mais une destruction partielle de la muqueuse gastrique. La même expérience, avec cette différence que le chien reçoit dans l'estomac avant l'opération douze grammes d'acide chlorhydrique dilué dans un peu d'eau, aboutit en quelques heures à la mort de l'animal par perforation gastrique, tandis que, si les vaisseaux ne sont pas compris dans la ligature, le chien ne meurt que le jour suivant, sans qu'on observe de perforation à l'autopsie, mais seulement des lésions ulcéraives superficielles de la muqueuse. Cette expérience démontrerait, d'après PAVY, que l'épithélium restant intact et la circulation n'étant pas entravée, la présence d'une quantité d'acide telle que sa neutralisation devient impossible, entraîne l'apparition des phénomènes d'autodigestion de l'estomac au même titre que l'interruption de la circulation sans introduction d'acide supplémentaire. L'auteur rapporte encore, à l'appui de sa thèse, l'expérience de SHARPEY qui, après gastrotomie, attire en doigt de gant

une portion de la muqueuse opposée à l'ouverture stomacale, l'enserme d'une ligature empêchant la circulation et en constate bientôt la digestion. PAVY explique la digestion de l'oreille du lapin et de la patte de la grenouille vivante dans l'estomac du chien par la pauvreté vasculaire de ces organes, entraînant l'insuffisance de la neutralisation du suc gastrique.

Enfin, l'auteur anglais a tenté de montrer d'une façon indirecte l'influence de l'alcalinité du sang comme facteur de résistance à l'autodigestion. Deux lapins sont tués en pleine digestion et leurs estomacs prélevés sont maintenus à 37°, l'un, dans du sang de mouton frais défibriné, l'autre, dans une solution de gomme additionnée de sucre, la gomme représentant l'albumine, le sucre, les sels, de façon à obtenir une action osmotique analogue à celle du sang. Dans ces conditions, au bout de quatre heures, le premier estomac a été très peu attaqué, tandis que celui qui avait séjourné dans la solution de gomme, présentait intérieurement de profondes lésions destructives, ne laissant plus subsister qu'une mince paroi.

Telles sont les expériences fondamentales de PAVY ; elles n'échappent pas à une double série d'objections : on peut en effet critiquer et les expériences en elles-mêmes, et l'interprétation qu'en a donnée ce physiologiste,

Il est à peine besoin de faire remarquer combien la dernière a une base incertaine : la différence de lésions ne tient-elle pas à d'autres facteurs dépendant de la composition chimique des deux liquides si dissemblables plutôt qu'à l'alcalinité du sang ? Dans les expériences d'ingestion d'acide chlorhydrique en grande quantité, il

n'est pas nécessaire pour expliquer le mécanisme de la perforation gastrique d'invoquer l'insuffisante neutralisation de l'acide, la corrosion exercée suffit et BUNGE (1) a pu dire avec raison que l'action d'une solution alcaline de potasse aurait abouti au même résultat. SAMELSON, chez le cobaye, n'a constaté aucune lésion de l'estomac sept heures après l'introduction de 20 cc. d'HCl à 2 % suivie de ligature du cardia et du pylore en y comprenant les vaisseaux. A propos des expériences où PAVY obtient par l'interruption de la circulation une destruction partielle de la muqueuse gastrique, faisons remarquer que ni TUFFIER (2), ni CLAIRMONT (3), après exérèse d'un large lambeau de muqueuse, suivie de cautérisation de la sous-muqueuse à l'acide chlorhydrique et de la ligature des artères correspondantes du côté péritonéal, n'ont jamais observé qu'une cicatrisation un peu lente de la plaie sans aucun phénomène consécutif qui pût rappeler une autodigestion et LITTHAUER (4) a montré qu'on pouvait chez le chien priver un tiers de l'estomac de l'apport sanguin de ses vaisseaux, sans que cette partie subisse d'altération aboutissant à la mort de ses tissus.

Les faits expérimentaux rapportés par PAVY échapperaient-ils à ces critiques que l'interprétation qu'en donne ce physiologiste resterait très contestable. Si la ligature

(1) BUNGE, G. VON. *Lehrbuch der Physiologie des Menschen*, p. 482, Leipzig, 1901.

(2) TUFFIER, T. A propos de l'ulcère de l'estomac. *Congrès franç. de méd.* (Discussions), Paris, octobre 1907, p. 137.

(3) CLAIRMONT, P. *Über das experimentelle erzeugte Ulcus Ventriculi*, etc. *Arch. f. klin. Chir.*, 1907, 86, 1.

(4) LITTHAUER, M. Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese des runden Magengeschwürs. *Arch. f. path. Anat. u. Phys.*, 1909, 195, 317.

artérielle donne lieu à des ulcérations, celles-ci ne représentent-elles pas beaucoup plus une nécrose d'origine circulatoire par défaut de nutrition locale qu'un phénomène de digestion véritable ? Il ne s'agit ici que de la digestion d'une muqueuse déjà morte ou tout au moins gravement lésée dans sa vitalité.

En admettant même une digestion vraie, la conception de PAVY n'échappe pas à d'autres objections fondamentales. Si elle était juste, elle devrait expliquer aussi la résistance de la muqueuse intestinale qu'on ne peut logiquement attribuer à un processus de défense d'un autre ordre que celui de l'estomac ; or, la théorie de PAVY devient inapplicable ici, puisque la trypsine et l'érepsine présentent leur maximum d'activité protéolytique en milieu alcalin. OTTE isole une anse intestinale et, après ligature de l'artère afférente, y injecte du suc gastrique ou du suc pancréatique : il se produit des lésions ulcératives dans les deux cas et elles sont même plus marquées avec le suc pancréatique ; le contraire devrait avoir lieu si la neutralisation avait quelque importance. A ne considérer d'ailleurs que la seule résistance de l'estomac, la théorie de PAVY est mise en défaut par les expériences de SAMELSON, qui abaisse l'alcalinité du sang chez le lapin par injection d'acide citrique ou d'acide phosphorique sous la peau ou dans le rectum, sans jamais observer de lésion de la paroi gastrique.

On peut toutefois objecter que SAMELSON n'a pas déterminé en quelle mesure il avait diminué l'alcalinité du sang des animaux et qu'avant tout, il aurait dû établir de combien l'alcalinescence doit être abaissée pour rendre impossible la neutralisation de la muqueuse vis-à-vis

d'un suc gastrique normal. Les constatations cliniques viennent toutefois prêter un appui aux expériences de SAMELSON et apportent de nouveaux arguments contre la théorie de PAVY. L'ulcère gastrique, qui devrait être très rare chez les peuples végétariens, le genre d'alimentation contribuant à relever dans de notables proportions l'alcalinité du sang, est au contraire fréquent dans les régions (Finlande, BACKMAN (1), Hesse, RIEGEL) où les végétaux forment la base de l'alimentation. Inversement, dans les affections où l'alcalinité du sang est faible (néphrite chronique, urémie lente, pneumonie), on n'a pas signalé souvent d'ulcérations gastriques.

Au reste, la muqueuse normale est-elle capable de cette résorption de l'acide que lui attribue PAVY ? C'est une question encore très discutée. D'après VON MERING (2), ni l'eau pure, ni l'eau salée à 0.6 ‰, ni les sels, ne sont résorbés. Seules, des solutions salines très concentrées (NaCl de 5 à 20 ‰) franchissent la muqueuse en quantité appréciable. Les sucres (glucose), pourtant si diffusibles, ne sont que très peu résorbés. La muqueuse gastrique normale de l'homme et des animaux est donc presque imperméable aux substances très diffusibles ; ne doit-elle pas l'être plus encore à la grosse molécule de la pepsine ? Quant à l'acide, SEHRWALD a recherché la réalité des échanges osmotiques supposés par la théorie de PAVY. Il lie l'œsophage et le pylore chez des lapins, puis remplit l'estomac d'une solution d'acide phosphorique de même acidité que le suc gas-

(1) BACKMAN, W. *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1903, **49**, 461.

(2) VON MERING, J. *Verhandl. des XVten Kongresses f. innere Med.*, Wiesbaden 1897, 435.

trique et referme l'abdomen. Quelques heures après, il prélève le contenu gastrique et l'analyse. Une expérience identique est répétée sur le cadavre d'un lapin auquel on injectait en outre dans les vaisseaux une solution de carbonate de soude dont l'alcalinité était moitié plus faible que celle du sang. Ces expériences montrèrent que la neutralisation de la solution acide introduite dans l'estomac est beaucoup plus lente chez l'animal vivant que chez le cadavre, bien qu'ici l'alcalinité fût moitié moindre que celle du sang. L'équilibre entre l'alcali du sang et l'acide du suc gastrique ne se produit donc pas pendant la vie suivant les lois de l'osmose ; ici, comme pour l'eau, les sels, les sucres, la diffusion est très minime. Pour BUNGE (1), il n'y aurait même aucune pénétration de la sécrétion à travers la muqueuse vivante qui se comporterait comme celle de la vésicule biliaire qui n'absorbe pas la bile pendant la vie et la laisse diffuser après la mort.

Que montrent en définitive les résultats de PAVY ? Simplement l'importance de l'intégrité de la circulation sanguine. La muqueuse gastrique est attaquée quand le sang n'y parvient plus en quantité suffisante. Mais le sang n'a-t-il pas d'autres propriétés que son alcalinité ? Son rôle principal n'est-il pas d'apporter aux cellules les éléments nécessaires à leur nutrition et, par suite, à l'entretien de leur état vital ? Ne pourrait-il pas aussi charrier d'autres substances neutralisantes que les alcalis des anticorps par exemple ?

(1) BUNGE, G. von, *loc. cit.*

*
* *

Le balayage des ferments par le sang circulant.

L'erreur commune à toutes les théories précédentes fut de n'envisager que la résistance propre de l'estomac. La défense contre la protéolyse n'est pas limitée à cet organe et aucune des conceptions exposées jusqu'ici ne saurait expliquer pourquoi le pancréas, pourquoi les autres tissus et cellules renfermant des protéases ne succombent pas, eux aussi, à la digestion. Le processus de défense est général, seule une théorie générale peut l'expliquer.

GAGLIO, le premier (1884), le comprit bien. Tuant des chiens en pleine digestion intestinale et les maintenant à 39°, il voit dans tout l'intestin grêle des signes manifestes d'autodigestion allant souvent jusqu'aux perforations multiples de la paroi. Le pancréas est ramolli et nécrosé. GAGLIO en conclut que la cause qui empêche l'autodigestion pendant la vie n'est pas spéciale à l'estomac.

Pour lui, *la circulation sanguine protège les tissus en balayant les liquides digestifs au fur et à mesure qu'ils les imbibent*. Il injecte du suc gastrique très actif dans la vessie de lapins vivants après ligature des urètres ; au bout de cinq à sept heures, il n'observe aucune digestion de la muqueuse : le suc recueilli à l'autopsie était alcalin ou neutre ; acidulé, il était encore capable d'une faible digestion.

Le sang résorbe donc les ferments et les rend inactifs, et la preuve, c'est que la pepsine se retrouve dans l'urine

BRUCKE (1), KÜHNE (2), GRÜTZNER (3), STADELMANN (4), EWALD (5) ont montré l'existence dans l'urine d'un ferment qui dissout la fibrine en présence d'acide chlorhydrique. LOEPER et ESMONET (6) ont fait ingérer de grandes quantités de pepsine à des animaux et ont toujours retrouvé dans les urines une proportion considérable de ferment. Pour ces auteurs, la pepsine serait résorbée dans l'estomac ou plutôt dans l'intestin puisque l'épithélium gastrique se prête peu à l'absorption ; l'introduction directe de pepsine dans l'intestin (LOEPER et ESMONET) montre la possibilité de cette résorption ; de là, le ferment passerait dans le sang, où d'ailleurs on n'a jamais pu jusqu'ici le mettre en évidence, puis il serait excrété par le rein. Mais FULD et HIRAYAMA, dans un travail récent, admettent, ainsi que de leur côté ELLINGER et SCHOLTZ (7), que c'est du pepsinogène, et non de la pepsine, qui est déversé dans l'urine ; le pepsinogène serait résorbé, non après excrétion glandulaire, mais au niveau des glandes gastriques elles-mêmes, grâce au réseau capillaire qui les entoure, par un phénomène de sécrétion interne qui, à l'inverse de la sécrétion externe, intra-stomacale, se produit d'une façon continue et indé-

(1) BRUCKE. *Sitzungsber. d. K. K. Akad. d. Wissensch. Math. phys. Kl.*, 1869, **43**, 618.

(2) KÜHNE. *Verhandl. der naturh. med. Ver.*, Heidelberg, 1877, **2**, 5.

(3) GRÜTZNER. *Breslauer ärztl. Zeitsch.*, 1882, N° 17, 618 et *Deutsche med. Woch.*, 1891, N° 1, 10.

(4) STADELMANN. *Zeits. f. Biol.*, 1887, **24**, 226.

(5) EWALD, *Zeits. f. Biol.*, 1889, **26**, 22.

(6) LOEPER, M. et ESMONET, CH. *C. R. Soc. Biol.*, 1908 (I), **64**, 310.

(7) ELLINGER, A. et SCHOLTZ, H. Das peptische Ferment im Harn u. seine diagnostische Bedeutung bei Erkrankungen des Magens *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1910, **99**, 221.

pendamment de l'excitation amenée par les aliments. Ce pepsinogène inactif circule dans le sang et est éliminé sous cette forme par le rein. Du ferment actif n'apparaît dans les urines que lorsque la pepsine est introduite dans l'organisme par voie parentérale (péritonéale par exemple) et en notable quantité.

Quoi qu'il en soit, la théorie de GAGLIO a le mérite de montrer que non seulement l'estomac résiste aux protéases, mais que l'intestin, le pancréas et les autres tissus vivants (vessie, vagin, uretères, etc.), sont défendus aussi contre l'action du suc gastrique et cela, non par la présence de facteurs spéciaux inhérents à leur structure ou à leur fonction, mais parce qu'un agent commun à tous les tissus vivants, le sang, est capable de balayer rapidement les ferments qui, par leur stagnation, pourraient devenir nocifs à la vitalité des tissus.

Cependant, le côté général de la résistance à la protéolyse échappe encore à cette théorie : comment la résorption pourrait-elle expliquer la protection des microorganismes vivant dans des solutions de protéases ? (FERMI). Comment les supposer capables d'une absorption si considérable de ferments ? Comment expliquer la résistance des vers intestinaux vivant au milieu des sucs digestifs ? Il faudrait admettre que ces derniers, à peine sécrétés, sont réabsorbés, ce qui est invraisemblable, car toute digestion alimentaire deviendrait dès lors illusoire.

GAGLIO n'explique pas non plus comment l'épithélium, placé entre le ferment actif et le réseau sanguin qui doit servir à le balayer, peut résister à l'autodigestion. Nous avons vu aussi plus haut combien la résorption de la pepsine par l'estomac était douteuse. Existât-elle même,

que les enzymes protéolytiques adhèrent trop intimement aux albuminoïdes pour se prêter à une absorption rapide et cependant cette condition serait nécessaire pour que les tissus puissent échapper à l'autodigestion.

Ainsi, pas plus que les théories précédentes, quoique marquant sur elles un progrès certain, la conception de GAGLIO ne peut expliquer la résistance de l'estomac aux ferments protéolytiques.

DEUXIÈME PARTIE

LA THÉORIE DE L'ANTIPEPSINE

Cette théorie peut s'énoncer ainsi : *la muqueuse gastrique vivante sécrète un anti ferment dirigé contre la pepsine, anti ferment qui se déverse d'un côté à la surface de la muqueuse qu'il protège contre l'autodigestion, de l'autre, dans le réseau capillaire où il empêche toute action de l'enzyme protéolytique sur les tissus sous-jacents et secondairement dans toute l'économie.*

Ainsi s'expliqueraient et la résistance de l'estomac à l'autodigestion, et la résistance générale des tissus aux ferments protéolytiques. Cette théorie constitue une association des théories locales et de la théorie générale circulatoire.

L'étude de la question de l'antipepsine comprend donc plusieurs chapitres. Nous traiterons d'abord de l'antipepsine du sérum, la première étudiée ; nous passerons ensuite à celle de l'estomac, apportant à l'étude de chacune la contribution de nos recherches personnelles en même temps que nos réflexions critiques.

CHAPITRE PREMIER

L'ANTIPEPSINE DU SÉRUM

L'antipepsine du sérum doit constituer le moyen de protection générale de l'organisme contre l'activité de la pepsine. A la façon d'un véritable anticorps, elle s'unirait à la pepsine résorbée le long du tractus gastro-intestinal pour constituer une combinaison inactive. C'est grâce à elle que la mise en évidence de l'enzyme dans le sérum serait impossible, alors que le ferment se retrouve dans l'urine, à l'état actif (BRUCKE, GRUTZNER, etc.) ou à l'état de zymogène (FULD et HIRAYAMA) ; la combinaison de l'antipepsine et de la pepsine serait en effet facilement dissociable.

*
* *

Historique.

C'est SCHNAPPAUF qui paraît avoir constaté le premier, en 1888, que la présence du sérum entrave l'action de la pepsine. Il trouve que le sérum, les muscles, le foie, détruisent le ferment. Son travail eut peu de retentissement et la question ne fut reprise qu'en 1897, simultanément par plusieurs auteurs, en France, par L. CAMUS et GLEY, en Allemagne, par HAHN, en Italie enfin, par PUGLIESE et COGGI, qui ouvrirent l'ère des recherches véritablement démonstratives.

Ces auteurs ne traitèrent d'ailleurs que brièvement la question de l'action empêchante du sérum sur la digestion peptique à l'occasion de l'étude beaucoup plus générale des propriétés antiprotéolytiques du sérum sanguin, étude qui devait être poussée au plus haut degré en ce qui concerne l'antitrypsine avec les travaux d'ACHALME (1), de DELEZENNE (2), de GLAESSNER (3) et de tant d'autres auteurs depuis. Il faut dès maintenant remarquer en effet que le sérum sanguin jouit de tout un ensemble de propriétés empêchantes vis-à-vis des ferments et qu'en dehors de son action antiprotéolytique (antipeptique, antitryptique), qui s'étend d'ailleurs encore à d'autres protéases, actino-diastrase de MESNIL (4), amibo-protéase de MESNIL et MOUTON (5), il possède un pouvoir inhibiteur sur beaucoup d'autres ferments, pouvoir qui a été rattaché à la présence d'antiferments. RÖDEN (6), KORSCHUN (7), BRIOT, MORGENROTH (8) ont étudié l'antilab. GESSARD (9), l'antityrosinase, MOLL (10), l'antiuréease, HILDEBRANDT (11), l'antiémulsine.

A l'inverse du pouvoir antitryptique, l'action antipeptique du sérum a été peu étudiée. Citons les notes de BRIOT, de PÉRIN, de LÖPER et ESMONET, de CANTACUZÈNE

(1) ACHALME, P. *Ann. Inst. Pasteur*, 1901, **15**, 737.

(2) DELEZENNE, C. *C. R. Soc. Biol.*, 1903, **55**, série de notes.

(3) GLAESSNER, *Beitr. z. chem. Phys. u. Path.*, 1904, **4**, 79.

(4) MESNIL, F. *Ann. Inst. Pasteur*, 1901, **15**.

(5) MESNIL, F. et MOUTON. *C. R. Soc. Biol.*, 1903, **55**, 1019.

(6) RÖDEN. *Upsalas Läkarsocietets Föreläsning*, 1887, **22**, 346.

(7) KORSCHUN. *Zeitsch. f. phys. Chemie*, 1902, **36**, 141.

(8) MORGENROTH. *Centralbl. f. Bakt.* 1899, **26**, 349 et 1900, **27**, 720.

(9) GESSARD. *Ann. Inst. Pasteur*, 1901, **15**, 593.

(10) MOLL. *Beitr. z. chem. Phys. u. Path.*, 1902, **2**, 344.

(11) HILDEBRANDT, H. *Virchow's Arch.*, 1893, **131**, 5.

et JONESCU-MIHAIESTI, les recherches de SACHS et de SLOVTZOV sur l'antipepsine d'immunisation, le court chapitre consacré à l'antipepsine par ZUNZ et par EISNER dans leurs mémoires sur les propriétés antiprotéolytiques du sérum, les études de JOCHMANN et KANTOROWICZ, de JACOBY et d'OGURO. Ajoutons-y les notes toutes récentes de RUBINSTEIN et le travail de HAMBURGER dont nous n'avons eu connaissance qu'à la fin de nos recherches personnelles sur ce sujet, et nous aurons fait le court bilan des travaux consacrés à l'antipepsine sanguine.

*
* *

Technique générale des expériences.

Avant d'exposer nos recherches sur ce sujet, indiquons la technique que nous avons suivie.

Dans la majorité de nos expériences, nous avons eu recours pour la détermination du pouvoir digestif à la méthode de MERTT qui a été employée déjà par quelques auteurs dans la recherche du pouvoir antipeptique. Elle n'échappe pas à certaines critiques, mais elle reste suffisamment exacte, lorsqu'elle est employée dans des conditions toujours identiques à elles-mêmes. Il ne faut d'ailleurs pas lui demander plus qu'elle ne peut donner et nous pensons qu'une différence de 1 mm. d'albumine digérée en plus ou en moins n'a pas grande signification.

Dans la méthode de MERTT, nous avons très souvent substitué aux tubes habituels de blanc d'œuf des tubes de sérum coagulé. Leur grand avantage est d'être beaucoup plus faciles à digérer que ceux d'albumine d'œuf, ce qui permet de mieux apprécier les différences dans le

pouvoir digestif ; d'autre part, la constitution du sérum est beaucoup plus homogène que celle du blanc d'œuf, ce qui évite certaines erreurs. Le sérum employé a été généralement du sérum humain, normal ou quasi-normal (convalescents de maladies légères), recueilli aseptiquement et coagulé à la température de 95° pendant cinq minutes.

Nous avons utilisé également la méthode de GRUTZNER à la fibrine au carmin, suivant la technique d'OGURO que nous décrivons plus loin.

Enfin, lorsque des conditions de grande précision devaient être réalisées, nous avons eu recours pour apprécier la digestion à la pesée des albuminoïdes coagulables par la chaleur. Nous avons pensé, pour apprécier l'antipepsine du sérum, pouvoir utiliser la méthode sensible proposée récemment par FULD et basée sur la digestion de l'édestine, mais elle suppose une teneur constante des tubes d'expérience en HCl libre, teneur qui devait être modifiée par les quantités différentes de sérum alcalin ajouté.

Nous avons employé comme liquide digestif des solutions de pepsine très active (pepsine absolue de POULENC ou pepsine puriss. de GRUBLER), solutions toujours préparées au moment de s'en servir.

Les expériences où l'on pouvait craindre, malgré la réaction acide du milieu, une pullulation microbienne pendant le séjour prolongé à l'étuve ont été faites sous toluol. Dans la plupart des cas, nous nous sommes passé d'antiseptiques, l'emploi de ceux-ci pouvant être préjudiciable à la digestion peptique (J.-A. GROBER).

D'autres procédés ont été récemment mis en pratique

pour la recherche du pouvoir antipeptique du sérum. RUBINSTEIN (1912) a utilisé en l'améliorant la méthode à la gélatine déjà employée par FERMI, par SACHS et par OGURO. Elle est basée sur la propriété de la pepsine de liquéfier la gélatine en milieu acide. Sa technique est analogue à celle que nous donnons pour la fibrine au carmin, sauf que cette dernière est remplacée par 1 cc. d'une solution de gélatine très pure à 2,5 %. Après quatre heures d'étuve à 37°, les tubes sont mis à la glacière. L'indice antipeptique est donné par le premier tube dans lequel la gélatine s'est solidifiée.

HAMBURGER (1911) s'est servi du dosage de l'Az total par la méthode de KJELDAHL pour apprécier le pouvoir digestif et l'empêchement que le sérum lui fait subir. Cette technique lui a permis d'employer comme test digestif du sérum inactivé par la chaleur. Nous revien-
drons plus loin sur ses expériences.

*
* *

Mise en évidence du pouvoir empêchant.

Nous avons d'abord examiné comment se comporte le sérum sanguin vis-à-vis des mélanges chlorhydro-peptiques ; l'expérience suivante montre l'action empêchante du sérum natif humain.

SÉRUM NATIF aseptique.	PEPSINE A 2 % dans HCl à 0,5 %.	EAU	SÉRUM COAGULÉ Mm digérés à 37° en :		
			20 h.	40 h.	90 h.
1 cc	4 cc	5 cc	0,9	2,7	6
2	4	4	0,5	2,1	4,9
4	4	2	0	0	2,7
	4	0	0	0	0,1
0 (Témoin).	4	6	9,1	20 (totale)	

Ainsi, dans des conditions normales d'acidité, le sérum humain natif ajouté au suc gastrique artificiel empêche par sa présence la digestion du sérum coagulé, et plus est grande la quantité de sérum ajouté, plus est ralenti le processus digestif.

Un point est dès maintenant à mettre en évidence : lorsqu'on ajoute le sérum à la solution chlorhydro-peptique, il se forme immédiatement un trouble aboutissant à une lente et incomplète-sédimentation. Ce trouble est d'autant plus marqué que la quantité de sérum ajouté est plus forte ; cependant, dès qu'une certaine dose de sérum est dépassée (comme dans l'expérience précédente dans le tube contenant 6 cc.), le précipité est peu abondant. En substituant du sérum de bœuf au sérum humain, il manque même complètement ; ce dernier mélange rougit le tournesol, mais son acidité est très peu marquée. C'est bien la pepsine chlorhydrique qui détermine le trouble, car des solutions d'HCl de même titre ajoutées au sérum n'y déterminent aucun trouble, non plus que des solutions de pepsine dont l'acidité naturelle a été neutralisée avec précaution, par NaOH n/10 ; la solution de pepsine neutralisée reste alors limpide après l'addition de sérum. Si on ajoute alors de l'acide en quantité modérée, le trouble se produit aussitôt et est d'autant plus marqué que la quantité de sérum présent est plus considérable. Une très faible acidification est suffisante pour déterminer le trouble, un excès d'acide le fait disparaître à nouveau. Nous verrons plus loin l'importance de ces faits.

Caractères de la propriété empêchante.

Influence de la chaleur sur la propriété empêchante.

On sait que l'antitrypsine du sérum est très modifiée par l'action de la chaleur : après une heure de chauffage à 55°, le pouvoir antitryptique du sérum est réduit de moitié (ACHALME) (1), après une demi-heure à 58°, pour STERN et EPPENSTEIN (2), à 65° pour GLEY et DELEZENNE (3), il est complètement détruit ; cependant, pour ACHALME, l'antitrypsine n'est que masquée et immobilisée par le précipité albumineux et elle n'est définitivement détruite que par chauffage à 100° pendant un quart d'heure.

Il n'en est pas de même pour l'antipepsine comme le montre l'expérience suivante exécutée parallèlement avec du sérum natif de bœuf, du sérum chauffé pendant 30 minutes à 62°, du sérum chauffé pendant 45 minutes à 66° et ayant subi un début de gélification, enfin un sérum soumis à 100° en présence de l'eau distillée qui sert dans l'expérience à compléter le volume (on ne détermine ainsi qu'un louche peu intense).

Il ressort nettement du tableau suivant que la digestion s'est effectuée de façon très analogue dans toutes les séries ; la différence est même en faveur du sérum chauffé à 100° qui a exercé un empêchement un peu plus considérable que les autres.

(1) ACHALME. *Loc. cit.*

(2) STERN et EPPENSTEIN. *Munch. med. Woch.*, 1906, 2192.

(3) DELEZENNE. *Loc. cit.*

SÉRUM NATIF de bœuf.	PEPSINE A 2 % dans HCl à 0,5 %	EAU	SÉRUM DE BŒUF COAGULÉ Mm digérés à 37° en :		
			20 h.	70 h.	96 h.
1 cc	4 cc	5 cc	2	8,6	12,7
2	4	4	0,8	5	7,6
4	4	2	0	2,7	4,3
6	4	0	0		
0 Témoin.	4	6	10,5	20 (totale)	

SÉRUM CHAUFFÉ 30' à 62°.	PEPSINE A 2 % dans HCl à 0,5 %	EAU	SÉRUM DE BŒUF COAGULÉ Mm digérés à 37° en :		
			20 h.	70 h.	96 h.
1 cc	4 cc	5 cc	2,4	9,1	14,7
2	4	4	0,4	5,1	8
4	4	2	0	0	2,8
0 Témoin.	4	6	10,1	20 (totale)	

SÉRUM CHAUFFÉ 45' à 66°.	PEPSINE A 2 % dans HCl à 0,5 %	EAU	SÉRUM DE BŒUF COAGULÉ Mm digérés à 37° en :		
			20 h.	70 h.	96 h.
1 cc	4 cc	5 cc	2,1	8,7	14,6
2	4	4	0,2	4,6	7,3
4	4	2	0	0	0,3

SÉRUM CHAUFFÉ 15' à 100°.	PEPSINE A 2 % dans HCl à 0,5 %	EAU	SÉRUM DE BŒUF COAGULÉ Mm digérés à 37° en :		
			20 h.	70 h.	96 h.
1 cc	4 cc	5 cc	1	7	9,6
2	4	4	0,2	1,4	2,9
0 (Témoin).	4	6	9,6	20 (totale).	

L'addition de la solution chlorhydro-peptique au sérum détermine un trouble immédiat suivi de précipitation lente, aussi bien avec le sérum frais qu'avec le sérum chauffé à 62° et à 66°, cependant, le trouble immédiat est beaucoup moins marqué dans les deux dernières séries, après 20 heures, il est devenu égal à celui des tubes de la première série. Avec le sérum porté à 100°, le trouble immédiat est presque nul, mais après 20 heures, il existe une opacité analogue à celle des autres séries.

ZUNZ, dans un travail de 1905 sur les propriétés anti-

protéolytiques du sérum sanguin, a consacré un court chapitre à l'étude de l'antipepsine. Pour lui, le sérum chauffé une demi-heure à 60-65° montre un pouvoir antipeptique diminué ; mais, si on se reporte aux chiffres de son tableau, on constate des différences vraiment bien minimales, qui, avec une méthode d'une précision toute relative comme celle de METT, ne permettent guère de tirer des déductions fermes.

Comme nous, BRIOT a constaté en se servant de fibrine fraîche que les résultats obtenus avec le sérum chauffé et le sérum natif étaient très comparables. Pour trancher le débat, nous avons eu recours à un autre test digestif, la fibrine au carmin de GRUTZNER, déjà employée par OGURO pour apprécier la teneur du sérum en antipepsine. Nous avons utilisé la carminfibrin préparée par GRUBLER.

La technique mise en œuvre pour la recherche du pouvoir antipeptique du sérum a été la suivante :

On prépare une série de neuf tubes ; dans chacun on met 0. cc. 4 d'une solution de pepsine (GRUBLER) à 0.1 % . On y ajoute des quantités croissantes de 0 cc. 1 à 1 cc. du sérum à examiner préalablement dilué au 1/10 avec de l'eau physiologique à 0,8 %, puis on complète le volume total de chaque tube à 2 cc. avec la même solution chlorurée. On a soin de préparer un témoin contenant la même quantité de pepsine, mais pas de sérum. On porte à l'étuve à 37° pendant une demi-heure, puis on ajoute à chaque tube 0 cc. 5 de la solution d'HCl n/10 et une quantité autant que possible égale, grosse comme pois, de fibrine au carmin. On remet à l'étuve et on observe la digestion, au bout de 30 minutes, puis d'heure en heure jusqu'à 4 heures. L'apparition de la teinte rouge indique le début de la digestion ; l'intensité de la coloration, son degré. Il est bon de faire un témoin sans pepsine ni sérum pour

s'assurer que la fibrine ne cède pas son colorant à la seule solution chlorhydrique.

D'après OGURO, qui se fonde sur les données de MORGENROTH, le séjour à l'étuve pendant 30 minutes avant toute addition d'acide détermine l'inactivation de la pepsine par l'antipepsine, qui ne saurait avoir lieu en milieu acide, la présence de ce dernier détruisant la liaison pepsine-antipepsine.

N° des tubes.	PEPSINE (GR.) à 0.1 o/o.	SÉRUM NATIF dil. 1/10.	EAU PHYS. 0.8 o/o.	HCl n/10.	FIBRINE AU CARMIN				
					Digestion en :				
					30m	1h	1h1/2	2h	3h
1	0 ^{cc} 4	0 ^{cc} 1	1 ^{cc} 9	0 ^{cc} 5	+	+	++	++	++
2	0.4	0.2	1.8	0.5		+	+	++	++
3	0.4	0.3	1.7	0.5				+	+
4	0.4	0.4	1.6	0.5					+
5	0.4	0.5	1.5	0.5					+
6	0.4	0.6	1.4	0.5					0
7	0.4	0.7	1.3	0.5					
8	0.4	0.8	1.2	0.5					
9	0.4	1	1	0.5					
Tém.	0.4	0	2	0.5	+	++	+++	+++	+++

N° des tubes.	PEPSINE (GR.) à 0.1 o/o.	SÉRUM CHAUFFÉ 15° à 85° dil. 1/10.	EAU PHYS. à 0.8 o/o	HCl n/10	FIBRINE AU CARMIN				
					Digestion en :				
					30m	1h	1h1/2	2h	3h
1	0 ^{cc} 4	0 ^{cc} 1	1 ^{cc} 9	0 ^{cc} 5	0	+	+	++	++
2	0.4	0.2	1.8	0.5			+	++	++
3	0.4	0.3	1.7	0.5			+	+	+
4	0.4	0.4	1.6	0.5					+
5	0.4	0.5	1.5	0.5					0
6	0.4	0.6	1.4	0.5					
7	0.4	0.7	1.3	0.5					
8	0.4	0.8	1.2	0.5					
9	0.4	1	1	0.5					
Tém.	0.4	0	2	0.5	+	++	+++	+++	+++

La méthode de la fibrine au carmin montre, elle aussi, que la chaleur ne fait pas subir de diminution au pouvoir antipeptique ; elle semble même le renforcer. Une note récente de RUBINSTEIN confirme notre opinion : avec la

méthode à la gélatine, il constate, comme nous-même, que le chauffage du sérum accentue l'action antipeptique.

Notons enfin que, comme RUBINSTEIN, nous avons trouvé par la méthode de la fibrine au carmin que le pouvoir empêchant dépend aussi bien des substances coagulées que de celles qui restent en solution. Le filtrat paralyse également l'action de la pepsine, mais plus faiblement que le sérum coagulé. Il nous a semblé aussi que plus le sérum chauffé était lactescent, plus grand était son pouvoir empêchant.

Les expériences très précises d'HAMBURGER (détermination de l'intensité de la digestion par le dosage de l'Az total) sont encore venues confirmer l'augmentation de l'activité antipeptique du sérum chauffé : par exemple, avec la même quantité d'HCl (1^{cc} d'HCl N/60), l'action de la pepsine est entravée par 0 cc. 5 de sérum de bœuf *inactivé* par chauffage (30 minutes à 75°) tandis qu'elle ne l'est pas par 0 cc. 5 du même sérum *fraîs*.

L'antipepsine du sérum est donc thermostable et même coctostable, bien plus, son action est renforcée par le chauffage.

Il faut signaler que JOCHMANN et KANTOROWICZ, qui ont étudié la substance empêchante du liquide d'œdème, y ont décrit deux antipepsines. La température de 80° détruit l'une d'elles, celle qui est paralysante vis-à-vis du sérum coagulé, tandis que l'autre, empêchant la digestion du blanc d'œuf coagulé, persiste et supporte même l'ébullition prolongée. Le liquide d'œdème chauffé, séparé du coagulum, garde aussi le pouvoir antipeptique, le coagulum broyé ne le possède pas.

Influence de la dialyse sur le pouvoir empêchant. — On constate après dialyse du sérum pendant quarante-

huit heures que la propriété antipeptique appartient à la fois aux substances restées à l'intérieur du sac de colloïdion et à celles qui l'ont traversé ; cependant la partie non dialysée est plus active (RUBINSTEIN) et reste active même après séparation des globulines précipitées par la dialyse (JACOBY).

Influence des agents chimiques sur le pouvoir empêchant. — Après action du sulfate d'ammoniaque à demi saturation, qui précipite les globulines du sérum, RUBINSTEIN trouve que les deux fractions albuminoïdes du sérum, sérumalbumines et sérumglobulines, possèdent le pouvoir antipeptique, cependant celui des globulines semble plus accentué.

Le sérum traité par l'éther garde tout son pouvoir empêchant. La partie soluble dans l'éther n'a aucune action antipeptique : celle-ci ne relèverait donc pas d'un lipoïde du sérum.

JOCHMANN et KANTOROWICZ, en ajoutant cinq litres d'alcool à trois litres de liquide d'œdème, ont obtenu un précipité qui, isolé, puis broyé dans la glycérine et reprécipité par l'alcool se montrait doué du pouvoir antipeptique. D'après RUBINSTEIN, l'antipepsine du sérum se retrouverait aussi dans la partie précipitable par 2 à 3 volumes d'alcool ; le précipité posséderait même un pouvoir empêchant sensiblement identique à celui du sérum originel.

Relations entre le pouvoir antipeptique et le pouvoir antitryptique du sérum. — Il paraît n'en exister aucune. ZUNZ, EISNER rapportent que les sérums qui possèdent un fort pouvoir antitryptique montrent peu d'action vis-à-vis de la pepsine. RUBINSTEIN ne trouve aucun parallélisme entre antipepsine et antitrypsine du sérum.

*
* *

Variations pathologiques du pouvoir empêchant

Laissant pour le moment de côté toute discussion sur le principe même de la méthode d'évaluation de l'antipepsine sanguine, nous avons cherché, au moyen de la fibrine au carmin, la teneur du sérum en antipepsine au cours des affections où l'on doit théoriquement s'attendre à en trouver un taux élevé, c'est-à-dire dans les affections gastriques s'accompagnant d'hypersécrétion et d'hyperchlorhydrie et dans celles où l'antipepsine est probablement diminuée comme dans le cancer de l'estomac et peut-être dans l'ulcère. Nous rapportons ici quelques évaluations prises parmi d'autres analogues; nous avons choisi des malades offrant les conditions les plus favorables pour présenter de grandes variations dans le pouvoir antipeptique du sérum.

Donnons d'abord quelques déterminations faites chez des *sujets normaux au point de vue gastrique*.

1. Garçon de 16 ans, sans aucun passé gastrique.

Tubage après repas d'épreuve : A. = 4.4 ; H. = 0.6 ; Mett. = 6 mm.

N° des tubes	PEPSINE (GR) à 0.1 %	SÉRUM dil. 1/10.	EAG PHYS. 0.8 %	HCl n/10	FIBRINE AU CARMIN Digestion à 37° en :				
					30 ^m	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.
1	0.4	0.1	1.9	0.5	+	++	++	+++	+++
2	0.4	0.2	1.8	0.5	+	++	++	+++	+++
3	0.4	0.3	1.7	0.5		+	++	++	+++
4	0.4	0.4	1.6	0.5			+	+	++
5	0.4	0.5	1.3	0.5			+	+	+
6	0.4	0.6	1.4	0.5					+
7	0.4	0.7	1.3	0.5					0
8	0.4	0.8	1.2	0.5					
9	0.4	1	1	0.5					
Témoin.	0.4	0	2	0.5	+	++	++	+++	+++

Donc, dans cette expérience, 0 cc. 7 de sérum neutralise au bout de 4 heures l'action de 0 cc. 4 de pepsine à 0,1 %. On peut désigner par 7 l'indice antipeptique du sérum de ce sujet.

2. *Malade atteint de sciatique syphilitique, sans passé gastrique.*

Indice antipeptique = 6.

3. *Malade atteint de diabète léger, sans passé gastrique.*

Indice antipeptique = 6.

Les trois expériences précédentes faites chez des sujets en bon état général, n'accusant pas de troubles gastriques ni passés, ni actuels, s'accordent pour montrer que chez les individus sains ou peu touchés, l'indice antipeptique oscille entre 6 et 7.

Pouvoir antipeptique dans les gastropathies.

Cancer de l'estomac avancé.

Mme P. . . , 63 ans. Début apparent il y a dix-huit mois. Depuis trois mois, amaigrissement très marqué. Radioscopie : déformation de l'image de l'estomac dans la région médio-gastrique.

Tubage après repas d'épreuve : A = 0.7 ; H = 0 ; Mett = 1 mm.

Indice antipeptique = 7.

Cancer de l'estomac à la période cachectique.

Indice antipeptique = 6.

Ptose gastrique, ulcère avec hypersécrétion.

Mme R. . . , 47 ans, souffre de l'estomac depuis l'âge de 14 ans, par périodes alternant avec des rémissions de plusieurs mois. Reprise plus intense des douleurs depuis un mois. Melæna. Radioscopie : ptose gastrique très accentuée, sans troubles de l'évacuation.

Tubage à jeun : 65 cc. A = 2.92 ; H = 2.40 ; Mett = 10 mm.

Tubage après repas d'épreuve : 130 cc. A = 3.72 ; H = 3.35 ; Mett = 14.

Indice anti-peptique = 8.

Exulcération gastrique, hyperacidité, hypersécrétion.

Br..., 34 ans, douleurs gastriques remontant à 4 ans, très intenses, survenant par périodes, non accompagnées de vomissements.

Tubage à jeun : 45 cc. A = 1.02 ; H = 0 ; Mett = 3 mm.

Tubage après repas d'épreuve : 195 cc. A = 1.89 ; H = 1.02 ; Mett = 17 mm.

Indice anti-peptique = 6.

Ulcère prépylorique en activité avec sténose légère.

S..., 39 ans, souffre depuis dix ans de l'estomac. Vomissements fréquents, hématomèse abondante. Actuellement, douleurs tardives, Radioscopie : contractions vives de la région de l'antre pylorique, pylore effilé. Diagnostic vérifié ultérieurement à l'opération.

Tubage à jeun : 30 cc., quelques débris alimentaires. A = 2.04 ; H = 1.9 ; Mett = 12.

Tubage après repas d'épreuve : 170 cc. A = 2.92 ; H = 1.89 ; Mett = 15.

Indice anti-peptique = 5.

Ulcère juxta pylorique opéré, en voie de guérison.

A., souffre depuis 4 ans. Douleurs violentes, vomissements, pas d'hématomèse. Avant l'opération :

Tubage à jeun : 50 cc. A = 0.43 ; H = 0 ; M = 1.5.

Tubage après repas d'épreuve : A = 2.35 ; H = 1.57 ; M = 17.

Indice anti-peptique = 6.

Exulcération gastrique. Hyperacidité, Hypersécrétion.

G., 52 ans, souffre de l'estomac depuis un an ; depuis deux mois, recrudescence des douleurs très intenses et à caractère périodique, s'accompagnant de vomissements alimentaires.

Tubage à jeun : 30 cc. ; A = 2,35 ; H = 1,67.

Tubage après repas d'épreuve : 155 cc. A = 3,24 ; H = 2,04 ;
M = 12 mm.

Indice antipeptique = 8.

Ulcère du duodénum.

V..., 57 ans. Depuis dix-huit mois, syndrome de douleurs tardives très violentes dans l'hypocondre droit. Diagnostic confirmé par l'opération.

Tubage à jeun : 30 cc. A = 2,04 ; H = 1,46.

Tubage après repas d'épreuve : 200 cc. A = 4,09 ; H = 2,99 ;
M = 22 mm.

Indice antipeptique = 7.

Ulcère ancien cicatrisé. Sténose pylorique légère.

B..., 56 ans. Symptômes d'ulcère il y a 12 ans, puis amélioration prolongée et nouveaux troubles depuis 2 ans. Depuis 6 semaines, douleurs tardives, vomissements abondants et espacés. Radioscopie : contractions péristaltiques de l'estomac.

Tubage à jeun : 85 cc. avec quelques débris alimentaires.
A = 2,26 ; H = 1,74.

Tubage après repas d'épreuve : A = 2,99 ; H = 1,89 ; M = 12 mm.
Diagnostic confirmé par l'opération.

Indice antipeptique = 8.

De nos expériences, il ressort que le pouvoir antipeptique du sérum dans les gastropathies n'est guère différent de celui des sujets sains. Chez les malades où il y a aepsie et anachlorhydrie comme les cancéreux, nous avons trouvé des valeurs de 6 ou de 7, c'est-à-dire absolument semblables à celles des témoins examinés. Chez les hyperchlorhydriques et les ulcéreux, l'indice est assez variable, puisque nous trouvons une valeur de 5 dans un cas d'ulcère, de 6 chez un ulcéreux en

voie de guérison, de 7 dans un ulcère du duodénum en activité. Dans plusieurs cas où il s'agissait, soit d'ulcères en activité ou en voie de guérison, mais avec hyperacidité persistante, soit d'hyperacidité avec hypersécrétion, l'indice était un peu plus élevé que normalement et atteignait 8, mais d'une part, la faible différence existant entre ce chiffre et le chiffre normal, d'autre part, le taux normal ou même légèrement diminué du pouvoir antipeptique chez d'autres hyperchlorhydriques ou ulcéreux, ne permettent guère d'attribuer une grande signification à cette constatation.

En somme, *le pouvoir antipeptique du sérum n'est pas en rapport avec l'activité peptique du suc gastrique ou avec son acidité, pas plus qu'avec l'existence ou l'absence d'un ulcère gastrique.*

OGURO, qui avait recherché à l'occasion de ses expériences le taux du pouvoir antipeptique chez quelques malades (urémiques, méningitiques, cancéreux, épileptiques), concluait que chez l'homme la teneur du sérum en antipepsine paraissait constante même dans les états pathologiques. RUBINSTEIN n'a trouvé, lui aussi, que très rarement des variations de l'indice antipeptique ; il est normal dans le cancer de l'estomac, dans la pneumonie, dans la tuberculose pulmonaire. *La valeur de cette recherche en clinique semble donc entièrement négative.* On peut d'ailleurs se demander si les différences légères observées dans certains cas ne relèvent pas d'une variation en plus ou en moins dans l'activité des solutions de pepsine employées, activité toujours assez inconstante. Nous avons pu observer parfois de légères différences dans la rapidité et l'intensité de la digestion dans les

tubes témoins, bien que nous employions des quantités de pepsine de même marque exactement pesées et que les solutions fussent toujours préparées au moment de l'emploi.

*
* *

Nature et mécanisme de l'empêchement

Sur quelle substance du sérum repose le pouvoir antipeptique ? Est-il en rapport avec un corps banal, ou bien s'agit-il d'une action vraiment spécifique, liée à l'existence d'une antipepsine ?

L. CAMUS et GLEY avaient montré que le pouvoir antipeptique est indépendant de l'alcalinité du sérum. L'addition d'une goutte de solution de pepsine active à 2 cc. de sérum de chien, qu'il soit natif ou bien neutralisé par l'HCl, ne détermine aucune digestion de la fibrine ajoutée au mélange. Ces auteurs, tout en excluant l'influence empêchante de l'alcalinité sur la digestion peptique, ne tentent pas d'expliquer ce pouvoir antipeptique. Ils se bornent à constater que l'action de l'enzyme est diminuée ou supprimée par le sérum, de même que celui-ci suspend *in vitro* l'action des toxines ou des venins.

BRIOT, qui avait cependant mis en évidence l'existence d'un antilab dans le sérum, soutient que pour le pouvoir antipeptique il ne s'agit en aucune façon d'un antiferment et il attribue l'action empêchante à l'alcalinité et aux sels du sérum, ce dernier chauffé pendant une heure à 100° montrant les mêmes propriétés que le sérum natif vis-à-vis de la pepsine sur la fibrine. Dès qu'on a

dépassé une certaine dose d'HCl, la digestion se fait malgré la présence du sérum.

On peut objecter aux expériences de BRIOT qu'avec les quantités variables d'acide qu'il emploie, il n'est guère étonnant qu'il ait observé des différences dans le pouvoir digestif; on sait l'influence qu'exercent sur la digestion des oscillations, même minimales, de la teneur en acide. Les expériences de L. CAMUS et de GLEY et les nôtres, où nous nous sommes assuré de l'acidité finale des mélanges, sont contradictoires de celles de BRIOT.

PÉRIN s'oppose aussi aux conclusions de cet auteur et admet une spécificité du pouvoir antipeptique, bien que les tubes de METT et le dosage des peptones lui aient aussi montré que le sérum chauffé à 100° pendant une heure et le sérum frais exercent la même action empêchante. Mais si les résultats apparents sont les mêmes avec les deux sérums, le processus serait différent. PÉRIN établit par des dosages de l'acidité libre et combinée dans le sérum chauffé que ce dernier fixe plus d'acide que le sérum frais. D'autre part, vis-à-vis de la pepsine, il se comporte de même. C'est donc que le pouvoir empêchant n'est pas dû seulement à ce que le sérum frais fixe de l'acide et de la pepsine sur ses albumines, mais à quelque chose de plus, qui paraît être une action spécifique. Nous objecterons à ces conclusions que les différences trouvées pour la fixation de la pepsine entre le sérum frais et le sérum chauffé nous paraissent bien minimales : une différence d'un demi mm. dans la digestion des tubes de METT nous semble bien peu importante pour fonder sur elle des déductions capitales. Il en est d'ailleurs de même pour la quantité d'HCl fixé, la différence étant de

six milligrammes entre le sérum chauffé et le sérum frais. Ce faible écart ne suffit pas à entraîner la conviction.

En Allemagne, sous l'influence des doctrines régnantes d'EHRlich, le pouvoir empêchant fut, dès sa mise en évidence, regardé comme lié à la présence dans le sérum d'un anticorps spécifique, d'une antipepsine analogue à l'antitrypsine. Les expériences de SACHS ont surtout contribué à affermir cette notion. Il montre que l'on peut obtenir chez l'oie une antipepsine par voie d'immunisation ; après injection d'une énorme quantité de pepsine (12 gr. en 2 mois), il a constaté, en employant le procédé de FERMI à la gélatine, que le sérum de l'oie, qui possède normalement une action empêchante peu marquée, prenait des propriétés antipeptiques nettes. En présence d'un centimètre cube de sérum antipeptique, il fallait pour liquéfier la gélatine plus de vingt fois autant de pepsine qu'en présence de la même quantité de sérum d'oie normale. Cependant, SACHS note que l'immunisation de l'organisme envers le ferment présente des différences avec celle qui se produit vis-à-vis des toxines : la formation d'antipepsine reste toujours très médiocre et hors de proportion avec les quantités considérables de pepsine injectée, fait que l'auteur attribue à l'accoutumance déjà existante de l'organisme à des ferments faisant normalement partie de l'économie.

SLOVtZOV a tenté des expériences semblables d'immunisation par injection intrapéritonéale de suc gastrique artificiel chez le lapin et chez le chien. Chez le premier animal, il a toujours échoué à faire apparaître de l'antipepsine ; chez quatre chiens sur six, il obtint le même résultat négatif, chez l'un des deux autres une augmen-

tation très faible; chez le dernier, une élévation nette du taux de l'antipepsine. L'immunité acquise est donc nulle ou bien reste généralement faible par rapport à l'action puissante du suc gastrique employé. CANTACUZÈNE et JONESCU-MIHAIESTI font les mêmes constatations chez des lapins qui ont reçu pendant deux mois des doses énormes de pepsine en injections intraveineuses. Le sérum n'a pas sur la digestion des albuminoïdes en présence du suc gastrique artificiel une action supérieure à celle que présente le sérum normal; cependant, il contient des anticorps spécifiques capables de fixer le complément. Enfin, tout dernièrement, RUBINSTEIN, chez les lapins qu'il a tenté d'immuniser, ne constate (procédé à la gélatine) aucune augmentation de l'indice antipeptique du sérum vingt-quatre heures après l'injection de pepsine, contrairement à ce qui se passe pour celle de trypsine qui fait monter le taux du pouvoir antitryptique.

Les contradictions, on le voit, ne manquent pas sur l'antipepsine d'immunisation; il paraît toutefois résulter des expériences que, si on peut obtenir des anticorps spécifiques, ceux-ci ne contribuent pas à renforcer l'action empêchante du sérum des animaux immunisés. Il est donc difficile d'identifier l'antipepsine d'immunisation avec le pouvoir inhibiteur du sérum normal. D'ailleurs, la réalité de la production d'un tel antiferment fût-elle établie que cela ne prouverait pas que l'action du sérum normal est liée à l'existence d'un anticorps véritable, résultant d'une immunisation progressive de l'organisme contre une substance enzymatique faisant normalement partie de sa constitution.

Avec JACOBY, la question de la nature spécifique de l'antipepsine du sérum normal est serrée de plus près. Pour lui, comme pour OGURO, JOCHMANN et KANTOROWICZ, c'est un véritable anticorps. Les enzymes sont par leurs propriétés très voisins des toxines. Il faut admettre dans les ferments comme dans les toxines deux groupes fonctionnels, un groupe zymophore, porteur de l'action du ferment, homologue du groupe toxophore et un groupe haptophore analogue à celui des toxines, qui, dans le processus d'immunisation, se lie aux récepteurs cellulaires déterminés constituant les antiferments du sérum. Mais en ce qui concerne l'antipepsine, la liaison entre ferment et antiferment ne peut se faire en milieu acide ; MORGENROTH avait remarqué le même phénomène pour la toxine et l'antitoxine, les acides pouvant produire une séparation de l'antitoxine et de la toxine. Si on porte des flocons de fibrine sur lesquels on a fixé de la pepsine dans du sérum, puis qu'on les retire et qu'on les lave, on constate en les portant dans une solution acide, que la pepsine ne leur adhère plus, ils ne sont pas digérés ; par conséquent le sérum leur a enlevé le ferment dont ils étaient porteurs.

Pour mettre en évidence l'antipepsine du sérum, il faut donc, d'après JACOBY, réaliser le contact de la pepsine et de l'antiferment en milieu neutre ; c'est ce que fait OGURO en mettant en présence dans la première partie de son dosage la pepsine et le sérum seuls en contact à l'étuve et en les additionnant ensuite de l'HCl et du test digestif (fibrine au carmin, gélatine ou ricine). Si, en effet, on mélange simultanément tous les éléments de la réaction, on observe que la présence du sérum

n'empêche plus aussi régulièrement l'apparition de la digestion de la fibrine ; l'action de l'HCl inhiberait alors le pouvoir antipeptique, soit que la liaison entre le ferment et l'antiferment ne puisse se faire en milieu acide (MORGENROTH), soit que l'acide attaque l'antipepsine avant qu'elle puisse s'unir à la pepsine. L'irrégularité du pouvoir empêchant et sa diminution sont mis en évidence par l'expérience suivante, où tous les éléments de la réaction, y compris l'acide, ont été mis simultanément en présence.

No. des tubes.	30 ^m	FIBRINE AU CARMIN Digestion à 37° en :		
		1 h.	3 h.	4 h.
1	+	+	+++	++++
2	+	+	+++	++++
3	0	+	+	++
4	+	+	++	++++
5	+	+	+++	++++
6	+	+	+++	++++
7	+	+	++	+++
8	+	+	+	++
9	0	+	++	+++
Témoin.	+	++	+++	++++ tot.

En est-il de même pour le blanc d'œuf ou le sérum coagulés ? Une expérience de CANTACUZÈNE avec des cubes de blanc d'œuf coagulé semblerait le prouver.

Cet auteur montre que pour déceler en milieu acide l'action antipeptique, il faut employer une quantité très considérable de sérum, environ 3 volumes pour 5 volumes de suc digestif. Si, au contraire, le contact entre le sérum et le ferment a lieu en milieu neutre, la pepsine elle-même ayant été traitée par NaOH n/10 pour la dépouiller de l'acidité qui lui est inhérente, l'action de la pepsine est alors entravée par de très faibles quantités de sérum. Malheureusement, aucun témoin sans sérum n'a été fait par l'auteur et nous nous sommes demandé si la neutralisation faite en présence

de phénolphtaléine n'a pas eu pour conséquence de détruire le ferment. Aussi, avons-nous refait cette expérience, en employant comme test digestif des tubes de MERR. Nos résultats sont très différents.

A			HCl N 1/3		SÉRUM COAGULÉ
PEPSINE A 0.2 ‰	SÉRUM	EAU SALÉE	ajouté immé-	Mm digérés à 37° en :	
dans l'eau distillée	natif.	à 0.8 ‰.	diatement.	20 h.	40 h.
10 ^{es}	2 ^{es}	0 ^{es}	2 ^{es}	7,9	18 totale.
10	1	1	2	9,8	20 —
10	0.7	1.3	2	10	20 —
10	0.5	1.5	2	9,7	20 —
10 Témo.	0	2	2	10,8	20 —

B			HCl N 1/3		SÉRUM COAGULÉ
PEPSINE A 0.2 ‰	SÉRUM	EAU SALÉE	ajouté après	Mm digérés à 37° en :	
dans l'eau distillée	natif.	à 0.8 ‰.	2 h. à 37°.	20 h.	40 h.
10 ^{es}	2 ^{es}	0 ^{es}	2 ^{es}	6,7	16,5
10	1	1	2	10,9	20 totale
10	0.7	1.3	2	11,1	20 —
10	0.5	1.5	2	10,7	20 —
10	0.2	1.8	2	11	20 —
10 Témo.	0	2	2	10,7	20 —

C			HCl N 1/3		SÉRUM COAGULÉ
MÊME SOLUTION	SÉRUM	EAU SALÉE	ajouté après	Mm digérés à 37° en :	
de pepsine neu-	natif.	à 0.8 ‰.	2 h. à 37°.	20 h.	40 h.
tralisée (phé-					
nolphtaléine).					
10 ^{es}	2 ^{es}	0 ^{es}	2 ^{es}	aucune digestion en 4 jours.	
10	1	1	2		
10	0.7	1.3	2		
10	0.5	1.5	2		
10	0.2	1.8	2		
10 Témo.	0	2	2	aucune digestion après 4 jours.	

Dans cette expérience, la neutralisation en présence de phénolphtaléine a été conduite avec précaution et nous nous sommes arrêté un peu avant d'avoir atteint le virage de l'indicateur. Cette neutralisation ménagée a suffi cependant à détruire l'action de la pepsine puisque le témoin n'est pas digéré. D'autre part, on voit que dans la série B le séjour à l'étuve n'a guère influencé l'intensité de la digestion des tubes de MERR, bien que le milieu fût très

peu acide, par suite de l'acidité propre de la préparation de pepsine.

Nous avons répété la même expérience en nous servant du tournesol comme indicateur ; le virage est obtenu avec une quantité moins grande de NaOH n/10 ; cette fois, les témoins de la série C étaient digérés et on ne constatait aucune différence notable entre les digestions des trois séries.

Il semble donc n'y avoir ici rien d'analogue à ce qui se passe avec la fibrine. La mise en présence de la pepsine et du sérum en solution neutre n'augmente pas le degré de l'empêchement de la digestion de l'albumine coagulée.

Quoi qu'il en soit, par quel mécanisme le sérum fixe-t-il la pepsine, comment après avoir dépouillé la fibrine du ferment qui y adhérait, neutralise-t-il l'action de l'enzyme ? JACOBY montre pour l'antilab que la fibrine, si elle fixe le ferment, ne se charge pas, par contre, d'antiferment et que la neutralisation de l'action fermentaire ne peut s'expliquer par la fixation d'antiferment sur les flocons de fibrine. L'action du sérum sur les flocons chargés de ferment doit donc être rapportée à une séparation de l'enzyme de la substance qui le supporte, séparation produite par le sérum ; celui-ci détourne donc le ferment apporté par la fibrine et qui peut être mis en évidence dans le sérum, du moins quand il s'agit de ferment lab.

Ce dépouillement du ferment des flocons par le sérum résulte-t-il d'une fonction antifermentative ou de toute autre action ? JACOBY qui admet le premier mécanisme a cependant quelque hésitation en constatant que le sérum chauffé à 100° et dialysé a encore la faculté de détacher le ferment (lab) de la fibrine. JACOBY finit même par

dire que la séparation produite par le sérum n'est pas exclusivement une fonction des antiferments et qu'il y a sans doute dans le sérum beaucoup de substances n'ayant rien à voir avec les antiferments, substances thermostables, dialysables ou difficilement dialysables, qui sont capables de reprendre le ferment aux flocons de fibrine. A ce propos, l'auteur montre que les solutions très faibles de carbonate de soude sont capables de détacher la pepsine de la fibrine, les flocons retirés de la solution ne digéraient plus la gélatine, le ferment, par contre, pouvait être décelé dans la solution de carbonate de soude après acidification.

A la suite des travaux de GENGOU prit naissance une conception toute différente du mécanisme du pouvoir empêchant du sérum. Il ne s'agirait plus d'une liaison spécifique entre ferments et antiferments, mais d'un simple phénomène physico-chimique, d'une adhésion entre colloïdes.

Rappelons brièvement les bases des actions colloïdales. Toute solution colloïdale peut être considérée comme une suspension dans un liquide de particules extrêmement fines, la stabilité de la suspension étant probablement due à la charge électrique des particules, établissant entre elles et le milieu une différence de potentiel, maintenant l'état colloïdal. Les granules colloïdaux en effet sont toujours chargés d'électricité et, placés dans un champ électrique, ils se déplacent vers l'une ou l'autre électrode. Tous les granules d'un colloïde sont porteurs d'une charge de même signe, le signe variant d'un colloïde à l'autre et pouvant se modifier sous l'influence de la composition du milieu intergranulaire.

Les solutions colloïdales sont facilement et profondément modifiées par les électrolytes : la charge électrique peut être augmentée, diminuée ou changée de signe. En présence d'électrolytes, les

granules se rapprochent, la solution devient opalescente et floccule ; cette action sur les colloïdes est expliquée par la neutralisation des charges électriques des particules produite par les ions des électrolytes ; lorsqu'un colloïde précipite, les granules deviennent neutres.

Une autre propriété très importante des colloïdes est le pouvoir d'adsorption, qu'ils partagent avec certains corps solides (noir animal, kaolin, etc.) et qui consiste dans la fixation sur le granule colloïdal d'une autre substance en liberté dans le solvant. Les lois qui régissent le phénomène d'adsorption s'écartent des lois rigides des réactions chimiques, l'état physique du corps adsorbant jouant un rôle au moins aussi important que sa nature chimique. Les colloïdes différents ont une très grande affinité les uns pour les autres et de leur association résulte un complexe colloïdal qui peut être stable ou instable.

Les actions empêchantes du sérum paraissent dues précisément à la formation de tels complexes. HEDIN attribue à l'adsorption de la trypsine par la sérine le pouvoir empêchant que cette dernière exerce sur la digestion de la caséine par le ferment. Il y a parallélisme entre le pouvoir empêchant exercé par le noir animal et le sérum. Dans les deux cas, on observe une influence manifeste de l'ordre dans lequel les divers éléments de la réaction sont mélangés. Si la trypsine est mise d'abord un certain temps au contact de la substance empêchante (charbon, sérine), l'action de celle-ci est beaucoup plus marquée que si on mélange d'emblée les trois éléments. Il n'en est pas de même si on ajoute d'abord la caséine à la trypsine et, un certain temps après, la sérine ou le noir animal ; on obtient alors la même action qu'avec un mélange fait en une fois. Dans le mélange caséine-trypsine-sérine, l'adsorption de la trypsine par la caséine est réversible et, lorsque la

sérine est ajoutée, il se fait un nouveau partage de la trypsine, aboutissant à une répartition de celle-ci semblable à celle que donne un mélange fait en une fois ; au contraire, dans le mélange sérine-trypsine-caséine, l'adsorption de la trypsine par la sérine est peu réversible et la caséine ne reprend à la seconde qu'une partie du ferment adsorbé. Ce mécanisme d'adsorption paraît bien établi, étant donné la similitude de la réaction faite avec du noir animal à la place de sérine. Fait intéressant, quand la sérine a été traitée par un acide, devenue plus facile à digérer, son pouvoir adsorbant diminue, ce qui, pour GENGOU, est dû à ce que l'adsorption est devenue plus réversible.

ISCOVESCO a expliqué aussi par un phénomène colloïdal le pouvoir antipeptique du sérum. Il attache une grande importance à l'action précipitante des solutions chlorhydro-peptiques sur le sérum, action que nous avons déjà précisée. L'interprétation qu'il en donne explique le phénomène d'empêchement : les colloïdes négatifs du sérum forment avec les colloïdes positifs du suc gastrique des complexes instantanément précipitables dans un milieu privé de sels par dialyse, lentement précipitables dans un milieu non dialysé. Mélangeant d'une part du suc gastrique et du sérum de chien, celui-ci en grande proportion, d'autre part du suc gastrique et du sérum privé par dialyse de ses sels et par filtration de ses globulines, il constate pour la première série d'expériences un empêchement considérable de la digestion des cubes d'albumine, beaucoup plus intense que dans la deuxième série. Le sérum non dialysé a donc une action paralysante beaucoup plus puissante que le sérum dépouillé de ses glo-

bulines ; alors qu'une quantité de sérum égale à celle du suc gastrique empêche complètement l'action digestive de ce dernier, la même quantité de sérum dialysé n'a que peu d'action. Pour ISCOVESCO, c'est la globuline négative du sérum qui forme un complexe inactif avec le ferment gastrique électro-positif, la globuline négative neutralisant la pepsine positive comme un ion Cl négatif neutralise un ion Ag positif et forme une molécule insoluble et neutre d' AgCl . Rien n'autorise à admettre l'existence d'une antipepsine ; le ferment gastrique est rendu inactif par formation d'un complexe colloïdal insoluble qui se précipite, l'action antipeptique étant proportionnelle à la quantité de précipité formé.

Nous pensons que l'empêchement de la digestion de l'albumine coagulée relève d'un mécanisme un peu différent.

Disons d'abord que tout plaide contre l'hypothèse d'un processus spécifique, d'une réaction entre anticorps et antigène : il n'existe pas, selon nous, d'antiferment protecteur.

On peut d'abord faire à la théorie des antiferments en général une objection de principe : il n'est pas démontré que les ferments, et en particulier la pepsine, substances faisant partie de l'organisme normal, puissent être des antigènes. Malgré les travaux d'ADLER sur l'autospermotoxine, dont la production est déterminée chez le cobaye par ses propres spermatozoïdes injectés, malgré les études récentes sur les autohémolysines de l'hémoglobinurie paroxystique et des épanchements sanguins des séreuses, on n'est pas en droit à l'heure actuelle de généraliser la conception que l'organisme est capable de

fabriquer des anticorps dirigés contre sa propre substance. La résistance du pouvoir empêchant à l'ébullition, bien établie par BRIOT, PÉRIN, RUBINSTEIN, HAMBURGER et nous-même, est encore un argument de premier ordre contre l'hypothèse d'une antipepsine spécifique.

D'autre part, il est surprenant de constater que certaines substances albuminoïdes en solution, qui n'ont rien à voir avec les antiferments, possèdent une action empêchante considérable.

DELEZENNE et POZERSKI ont montré l'action empêchante de l'ovalbumine crue à faible dose sur la digestion tryptique de l'albumine coagulée. Elle agirait, comme le sérum d'ailleurs pour ces auteurs, en inhibant l'action de la kinase. Cette action empêchante s'exerce de la même façon sur la digestion tryptique de la caséine et de la gélatine ; elle persiste après dialyse ou neutralisation de l'albumine, mais elle est fortement atténuée par chauffage à 70° pendant une demi-heure ; elle est donc de tous points analogue à celle du sérum vis-à-vis de la trypsine kinasée.

VERNON trouve la même action antitryptique de l'albumine d'œuf, qu'elle soit filtrée ou même cristallisée ; mais pour l'auteur anglais, il y a une résistance considérable de ce pouvoir empêchant vis-à-vis de la chaleur ; ce n'est qu'à 100°, et encore très incomplètement, que l'albumine commence à perdre une partie de son action antitryptique.

GOMPEL et VICTOR HENRI s'élevèrent vivement contre l'hypothèse d'une action antikinasique ou antitryptique du blanc d'œuf et objectèrent à DELEZENNE que l'action empêchante tient à ce que l'ovalbumine crue est d'abord

digérée, la digestion de l'albumine coagulée ne commençant à se produire que lorsque celle de l'albumine crue est très avancée. L'ovalbumine n'exercerait donc aucune action paralysante; les mots action antitryptique et antikinasique ne répondent pas au fait expérimental qui montre que le mélange du suc pancréatique et de la kinase conserve son action digestive après l'addition de l'albumine crue.

Nous avons fait quelques expériences sur le pouvoir de protection du blanc d'œuf sur l'albumine coagulée et nous avons pu observer qu'il exerce, tout comme le sérum, une action empêchante vis-à-vis de la digestion peptique, que le test employé soit du sérum ou du blanc d'œuf coagulé.

PEPSINE A 2 % dans HCl à 0.5 %	BLANC D'OEUF dil.: 2 : 1.	EAU	SÉRUM COAGULÉ Mm digérés à 37° en :		
			20 h.	40 h.	96 h.
4 cc	0.5	5.5	4.9	9.3	18.5
4	1	5	1.5	3.2	7.8
4	2	4	0.2	1.4	4.1
4	4	2	0	0.2	2.5
4	6	0	0	0	0.7
4 Témoin.	0	6	9.2	19	20 tot.

L'addition de la solution chlorhydro-peptique à l'albumine, détermine comme avec le sérum un trouble de plus en plus intense à mesure que la quantité d'albumine s'accroît. Dans les tubes où il y a 4 et 6 cc., la précipitation aboutit à la formation de grumeaux qui, fait intéressant, à mesure que la digestion se poursuit, sont digérés et laissent dans les tubes une solution limpide.

Nous avons fait une expérience analogue avec l'albumine pure dialysée du blanc d'œuf en solution à 8 %, se rapprochant de la teneur du sérum humain en albumines. La solution assez trouble obtenue, a été filtrée pour les trois premiers tubes et employée telle quelle pour le tube 4.

PEPSINE A 2 % dans HCl à 0.5 %.	ALB. PURE à 8 %	EAU	SÉRUM COAGULÉ Mm digérés à 37° en :		
			20 h.	40 h.	96 h.
4 cc	1	5	1.9	4.2	8.6
4	2	4	0.1	1.9	6.1
4	4	2	0	1	3.6
4	4	2	0	0.4	3
4 Témoin.	0	6	8.6	17.8	20 tot.

L'ovalbumine pure est donc presque aussi empêchante vis-à-vis de la digestion peptique que le blanc d'œuf cru. Cette expérience exclut l'action empêchante de l'alcalinité du blanc d'œuf. Nous avons d'ailleurs toujours vérifié l'acidité des mélanges. Comme dans l'expérience précédente, l'adjonction de la solution chlorhydropeptique donne lieu à un précipité qui au bout de 96 heures a presque complètement disparu des tubes.

L'action de la chaleur ne fait pas diminuer le pouvoir empêchant comme le montrent les deux expériences suivantes ; dans la première, le blanc d'œuf a été porté à 62°, dans la seconde, à 85° pendant une demi-heure.

PEPSINE A 2 % dans HCl à 0.5 %.	BLANC D'ŒUF dil. 2 : 1 chauffé à 62° 1/2 h.		EAU	SÉRUM COAGULÉ Mm digérés à 37° en :		
				20 h.	40 h.	96 h.
4 CC	1	5	2.1	3.8	7.9	
4	2	4	1.5	2.8	6.4	
4	4	2	0	0		

PEPSINE A 2°/o dans HCl à 0.5°/o.	BLANC D'ŒUF dil. 2 : 1 chauffé à 85° 1/2 h.		EAU	SÉRUM COAGULÉ Mm digérés à 37° en :		
				20 h.	40 h.	96 h.
4 cc	0.5	5.5	3.4	7.5	13.5	
4	1	5	1.2	3.5	7.6	
4	2	4	0	0	0	
4	4	2	0	0	0	
4 Tém.	0	6	8.6	17.8	20 tot.	

Le pouvoir antipeptique du blanc d'œuf résiste donc bien à l'action de la température. Il faut noter qu'au bout de 96 heures il reste un culot considérable d'albumine coagulée au fond des tubes contenant le blanc d'œuf chauffé à 85°.

Ces faits expérimentaux s'accordent beaucoup mieux avec la théorie physico-chimique qu'avec celle des anti-ferments spécifiques. Il s'agit vraisemblablement dans nos expériences de réactions entre colloïdes, colloïdes du sérum, de la pepsine, de l'albumine coagulée ; mais nous ne pensons pas que l'opinion d'ISCOVESCO soit complètement exacte ; selon nous, toute la pepsine ne se fixe pas sur le précipité formé, il est probable qu'une partie se fixe aussi sur la fraction non précipitable du sérum. En tout cas, il est sûr que le précipité formé n'est pas inactif, car (le fait est très net dans les expériences avec le blanc d'œuf cru), il disparaît peu à peu, il est digéré ; la pepsine n'est donc pas inactivée. Que ce précipité puisse jouer un rôle en affaiblissant l'énergie du ferment, c'est probable, car tout précipité produit dans une solution de ferment tend à entraîner ce dernier, mais les expériences que nous rapporterons, montrent bien que, malgré cette précipitation partielle, une digestion assez intense reste encore possible.

Nous pensons que la répartition de la pepsine se fait d'une façon différente sur l'albumine en solution et sur le test (blanc d'œuf, sérum coagulé, fibrine). Des expériences de DAUWE sur l'adsorption des ferments par les colloïdes établissent que l'albumine (ovalbumine) en solution empêche l'adsorption de la pepsine par l'albumine coagulée et même totalement quand la quantité de

la première dépasse notablement celle de l'albumine coagulée. Celle-ci, même chargée de pepsine par adsorption, passe presque tout son ferment à la solution colloïdale d'albumine avec laquelle on la met en contact. Donc, dans nos mélanges il doit y avoir fixation inégale de la pepsine par l'albumine crue et par l'albumine coagulée, la première adsorbant beaucoup plus de ferment que la seconde, ce qui dépend de son état physique offrant une plus grande surface. Nous avons fait une expérience qui montre bien l'influence de la grande surface d'albumine sur la quantité de ferment fixée.

On prépare des bandes de papier Chardin de même dimension qu'on imprègne d'une même quantité de blanc d'œuf ou de sérum. Les unes sont portées à 90°, les autres simplement séchées à 37°. On taille des témoins de mêmes dimensions et on prépare des cubes de sérum et de blanc d'œuf coagulé de même poids que les quantités de ces albumines employées pour imprégner les papiers. On met avec précaution papiers et cubes en présence de solutions chlorhydro-peptiques et de tubes de MERRILL qu'on y suspend.

	PEPSINE A 1 % dans HCl à 0.2 %.	TUBES DE SÉRUM COAGULÉ Mm digérés à 37° en :	
		20 h.	45 h.
0.05 Sérum frais	7 cc	2.7	6.1
0.5 Papier au sérum frais.	7	2.2	6.3
0.5 Papier au sérum coagulé.	7	3	5.6
0 gr.5 Cubes sérum coagulé + papier simple.	7	6.1	13.6
Papier simple.	7	10.3	21 tot.
0 Témoin	7	21 tot.	

	PEPSINE A 1 % dans HCl à 0.2 %	TUBES DE BLANC D'ŒUF COAGULÉ.	
0.05 Bl. d'œuf frais.....	7	0.2	1.2
0,5 Papier au bl. d'œuf frais.....	7	0.2	0.6
0,5 Papier au bl. d'œuf coagulé.	7	0.3	0.5
0gr.5 Cubes bl. d'œuf coa- gulé + pap.simple	7	1.8	3.8
Papier simple.....	7	2.7	5.7
0 Témoin.....	7	2.7	6.6

Ainsi l'albumine fraîche ou coagulée étendue sur une grande surface a fixé beaucoup plus de pepsine qu'un cube représentant la même quantité d'albumine.

Que résulte-t-il de l'adsorption du ferment par l'albumine liquide ? Dans le cas de la trypsine et de la sérine, HEDIN a vu qu'il y a formation d'un complexe peu réversible, la sérine native étant très résistante à la digestion tryptique, mais, si elle a été modifiée par traitement préalable avec un acide dilué, devenue plus digestible, le complexe formé est aisément réversible et la caséine est vite attaquée. Nous pensons qu'il en est de même pour le sérum et pour l'ovalbumine vis-à-vis de la pepsine en solution acide ; la pepsine fixée digère l'albumine qui l'a adsorbée en grande quantité et se libérant peu à peu de son union avec le sérum, elle va se fixer sur l'albumine coagulée et l'attaque. Telle est du moins la signification de l'expérience suivante où nous avons cherché à mettre en évidence le sort des albumines dissoutes, sérum et blanc d'œuf.

Une série de tubes est préparée, où l'on met en présence la solution chlorhydro-peptique, l'albumine native (sérum ou blanc d'œuf) et les tests digestifs (tubes de Mett de sérum ou de blanc d'œuf coagulés).

Une série parallèle est faite, série de contrôle où la pepsine est présente, mais non l'HCl Une neutralisation exacte par NaOH n/10 assure l'absence de digestion dans cette série.

Au bout de 18 heures d'étuve à 37° sous toluol, on choisit les tubes de la première série où aucune digestion des tubes de METT ne s'est produite, puis les tubes homologues de la deuxième série où aucune action digestive n'a pu s'exercer et on dose les protéines coagulables avec la technique suivante : alcalinisation par NaOH n/10, puis addition de 30 cc. de solution de NaCl à 10 %, acidification légère par l'acide acétique, coagulation au B. M. à 100°, puis dosage habituel de l'albumine par pesée.

N ^{os} des tubes.	PEPSINE 2 % dans HCl à 0.3 %.	BL. D'ŒUF cru dil. 1 : 1	TUBES de bl d'œuf coagulé.	APRÈS 18 H.	POIDS des protéines coagulables.
1	10 cc	1 cc	(2 par tube).	lég ^t digéré (1.7)	éliminé.
2	10	2		intact.	0 gr. 020
3	10	4		intact.	0 gr. 061
4	10	6		intact.	0 gr. 170

SÉRIE DE CONTRÔLE.

N ^{os} des tubes	PEPSINE 2 % dans HCl à 0.3 %.	BL. D'ŒUF cru dil. 1 : 1	TUBES de bl. d'œuf coagulé.	APRÈS 18 H.	POIDS des protéines coagulables.
1	10 cc	1 cc	(2 par tube).	intact.	
				intact.	éliminé.
2	10	2		intact.	0 gr. 110
3	10	4		intact.	0 gr. 250
4	10	6		intact.	0 gr. 530

La différence entre les tubes 2, 3 et 4 des 2 séries est respectivement de 0 gr. 09, 0 gr. 199, 0 gr. 368.

N ^{os} des tubes	PEPSINE 2 % dans HCl à 0.3 %.	SÉRUM NATIF (bœuf).	TUBES de sérum coagulé.	APR. 18 H.	POIDS des protéines coagulables.
1	10 cc	1 cc	(2 par tube)	lég ^t digéré (2.7)	éliminé.
	10	2		id. (0 3)	0 gr. 012
	10	4		intact.	0 gr. 057
		6		intact.	0 gr. 113

SÉRIE DE CONTRÔLE.

N ^{os} des tubes	PEPSINE 2 % dans HCl à 0.3 %	SÉRUM NATIF (bœuf).	TUBES de sérum coagulé.	APR. 18 H.	POIDS des protéines coagulables.
1	10 cc	1 cc	(2 par tube)	intact.	éliminé.
2	10	2		intact.	0 gr. 08
3	10	4		intact.	0 gr. 250
4	10	6		intact.	0 gr. 445

La différence entre les tubes 2, 3 et 4 des 2 séries est respectivement de 0 gr. 068, 1 gr. 193, 0 gr. 332.

Ces tableaux montrent que les albumines du sérum ou du blanc d'œuf en solution sont vite attaquées par la pepsine, à l'inverse de ce qui se passe pour la trypsine. MICHAËLIS et OPPENHEIMER, à propos de l'étude des précipitines, avaient déjà signalé que le sérum normal est attaqué très facilement par les solutions chlorhydro-peptiques et que ses albumines sont vite peptonisées. OPPENHEIMER et ARON, d'autre part, ont trouvé que le sérum, si résistant à la digestion tryptique, traité au préalable par une solution très faible de pepsine, est ensuite rapidement attaqué par la trypsine.

Nous pouvons concevoir ainsi la succession des phénomènes, il y a d'abord adsorption considérable de la pepsine par l'albumine libre, adsorption faible par l'albumine coagulée. Le ferment adsorbé par l'albumine libre la digère et, au fur et à mesure qu'il se libère, il est adsorbé par l'albumine coagulée qui est alors attaquée (1).

(1) HAMBURGER, dans un intéressant mémoire de 1914, en arrive, par une autre voie et en invoquant un mécanisme un peu différent, à conclure aussi qu'il n'existe pas d'antipepsine spécifique dans le sérum. Tenant compte de l'action nocive possible de l'HCl sur un anticorps éventuel (OGURO, JACOBY), il a mis en présence une pepsine presque dépourvue d'acidité et les corps supposés capables d'empêchement avant d'ajouter l'HCl et le test digestif. Il trouve ainsi que la simple solution physiologique de NaCl est capable de

*
* *

En résumé, l'addition de sérum à un mélange chlorhydro-peptique entrave la digestion des tests d'albumine coagulée.

Le sérum chauffé possède une action égale (sinon supérieure) à celle du sérum frais.

L'empêchement est sensiblement le même chez les sujets normaux ou en état pathologique, en particulier ses variations sont très minimes dans les gastropathies les plus diverses, contrairement à ce que laisserait supposer la théorie de l'antipepsine. Il n'est en aucune façon parallèle au pouvoir antitryptique.

Le blanc d'œuf cru ou chauffé, l'ovalbumine pure exercent la même action empêchante que le sérum vis-à-vis de la digestion peptique de l'albumine coagulée.

Cette action ne repose pas sur la présence d'un anticorps spécifique dans le sérum et ne présuppose aucun phénomène d'immunité. Il s'agit d'un processus d'ordre

jouer le rôle d'antipepsine. L'empêchement par le sérum existe bien dans des conditions analogues (sérum mis en présence de la pepsine en solution faiblement acide) ; même après addition subséquente d'HCl en excès, le test protéique n'est pas digéré, mais il s'agit là d'une simple déviation du ferment, analogue à celle qui a été décrite pour la trypsine. Les expériences très précises montrent une déviation quantitative de la pepsine par le sérum frais ou inactivé ; le seuil de la déviation dépend des quantités relatives d'acide et de sérum en présence, cette relation étant sensiblement constante. La quantité de sérum capable de dévier la pepsine décroît proportionnellement à la pauvreté en acide de la solution de pepsine mise en présence du sérum dans le premier temps de l'expérience. En dehors de cette déviation, il est impossible de déceler une antipepsine normale dans le sérum d'animaux divers, une quantité donnée de sérum inactivé (30^m à 75^e) déterminant déjà l'empêchement, alors que la même quantité de sérum frais ne le produit pas encore.

physico-chimique. La pepsine déviée est adsorbée en grande quantité par l'albumine en solution et peut-être aussi par d'autres substances colloïdales du sérum. La pepsine fixée attaque l'albumine dissoute ; la digestion de l'albumine coagulée ne débute que lorsque celle de l'albumine libre est déjà assez avancée.

CHAPITRE II

L'ANTIPEPSINE DE L'ESTOMAC

Le terme d'antipepsine fut pour la première fois employé par FRENZEL, en 1891, à propos de la résistance des cellules de l'estomac et des parasites du tube digestif vis-à-vis des ferments protéolytiques. L'auteur admettait la présence dans les cellules d'une substance ou d'une sécrétion qui rendait inoffensive la pepsine résorbée.

DANILEVSKY, en 1901, fit passer la question du domaine de l'hypothèse sur le terrain des réalités en montrant l'existence dans la muqueuse gastrique d'une substance organique empêchant l'action de la pepsine en solution acide ; il lui attribua la fonction de protéger l'estomac contre le ferment. GENSEL poursuivit ces recherches et précisa quelques-uns des caractères de cette substance.

WEINLAND, en 1903, indépendamment des deux précédents auteurs, isola de la muqueuse gastrique une nouvelle antipepsine très différente de celle de DANILEVSKY et la rangea parmi les ferments. Peu après, SCHWARZ trouvait dans la pepsine même un « anticorps » empêchant la digestion peptique, puis BLUM et FULD mettaient en évidence dans le suc gastrique naturel une substance inhibante, de nature spécifique selon eux.

Frappé par les différences profondes qui séparent les descriptions de tous ces auteurs, nous avons repris l'étude

de la question pour pouvoir nous faire une opinion personnelle sur cette « antipepsine » si protéiforme et qui, malgré ses caractères si mal fixés, a servi à édifier des théories physiologiques et pathogéniques d'une grande portée.

Nous étudierons successivement la substance empêchante du contenu gastrique, puis celle que renferme la muqueuse elle-même.

§ 1. — L'antipepsine du suc gastrique

1° ÉTUDE DE LA SUBSTANCE EMPÊCHANTE DU SUC GASTRIQUE ARTIFICIEL

Nos recherches ont d'abord porté sur le suc gastrique artificiel qui représente un milieu moins complexe que le naturel, l'extraction du ferment ayant eu pour résultat d'éliminer des substances qui peuvent dans le suc gastrique naturel jouer un rôle empêchant sans être douées d'aucune spécificité.

Nous avons fait nos expériences avec différentes pepsines, le plus souvent avec la pepsine absolue de POULENC et avec la pepsine puriss. de GRUBLER. Elles se présentent sous un aspect un peu différent ; la première est de coloration moins brune, de solubilité beaucoup plus grande que la seconde, mais leur activité, seul critère de la pureté pour les ferments protéolytiques, est très semblable. Il ne faut pas oublier d'ailleurs que sous le nom de pepsine pure ou absolue on désigne un mélange de corps très divers dont le ferment ne constitue qu'une très faible partie.

*
* *

Mise en évidence du pouvoir empêchant.

Le phénomène d'empêchement apparaît nettement, comme l'a bien établi SCHWARZ, lorsqu'on mélange à une solution chlorhydropeptique active une solution de pepsine chauffée, où la chaleur a détruit le ferment, et dont la teneur en pepsine est suffisante. La simple expérience suivante, faite avec deux pepsines de marque différente, permet de s'en rendre compte.

PEPSINE (P.) à 4 ‰ dans HCl à 0.2 ‰ chauffée 7 ^m à 80°.	PEPSINE (P.) à 2 ‰ dans HCl à 0.2 ‰ (solution active).	BLANC D'ŒUF COAGULÉ Mm digérés à 37° en :				
		20 h.	40 h.	80 h.	110 h.	160 h.
4 cc	2 cc	0,5	2,2	5,5	8,9	12,7
PEPSINE (Gr.) id.	PEPSINE (Gr.) id.					
4	2	0,4	1,8	5,9	8,5	11,8
Témoins.	2 cc Peps. (P.)					
0	+ 4 cc HCl à 0.2 ‰	3,8	7,5	14,6	19 totale.	
0	2 cc Peps. (Gr.)					
	+ 4 cc HCl à 0.2 ‰	3,4	6,5	14,9	19 totale.	

Le tableau suivant un peu plus détaillé, où nous avons fait agir différentes solutions chauffées de pepsine sur des solutions de pepsine active de même titre, montre le même phénomène d'empêchement.

PEPSINE DANS HCl à 0,2 ‰ chauffée 7 ^m à 80°	PEPSINE ACTIVE dans HCl à 0.2 ‰	HCl à 0.2 ‰	BLANC D'ŒUF COAGULÉ Mm digérés à 37° en		
			20 h.	45 h.	96 h.
4 cc Titre : 2 ‰	2 cc Titre : 2 ‰	0 cc	1,9	5,1	10,9
0 (Tém.) id.	2 id.	4	4,1	7,7	17,1
4 cc Titre : 4 ‰	2 cc Titre : 4 ‰	0	0,8	3,6	9,»
0 (Tém.) id.	2 id.	4	3,8	7,4	15,5
4 cc Titre : 6 ‰	2 cc Titre : 6 ‰	0	0,6	3,2	8,5
0 (Tém.) id.	2 id.	4	2,5	6,6	13,4
4 cc Titre : 10 ‰	2 cc Titre : 10 ‰	0	1,4	3,9	9,2
(Tém.) id.	2 id.	4	2,7	5,9	13,6

MARIE.

La solution de pepsine chauffée a donc le pouvoir d'entraver l'activité de la solution non chauffée. Dès la 40^e heure, on remarque dans les tubes où il y a empêchement que l'albumine des tubes de METT présente des extrémités déchiquetées lui donnant un aspect crénelé au lieu du contour net des témoins.

*
* * *

Caractères du phénomène d'empêchement.

Influence sur l'empêchement de la teneur en pepsine de la solution chauffée. — Un point est déjà à mettre en relief : une teneur très élevée en pepsine de la solution chauffée est nécessaire pour démontrer l'empêchement SCHWARZ employait surtout des solutions à 40 ‰, quantité de pepsine énorme, si on songe que les solutions digestives habituelles ont un titre variant en 1 ‰ et 2 ‰₀₀. Au-dessous de 2 ‰, l'empêchement devient peu appréciable.

L'expérience suivante où la teneur en pepsine de la solution chauffée varie, celle de la solution active restant fixe, montre bien que la digestion va en diminuant avec le degré de concentration de la solution chauffée et cela d'une façon assez régulière.

PEPSINE DANS HCl à 0,2 ‰ chauffée 7 ^m à 80°		PEPSINE à 2 ‰ dans HCl à 0.2 ‰ (Solution active)	BLANC D'OEUF COAGULÉ Mm digérés à 37° en :		
			20 h.	45 h.	130 h.
4 cc	Titre : 1 ‰	2 cc	3,6	7,4	20 totale
4	— 2 ‰	2	2,5	6,1	16,7
4	— 4 ‰	2	1,4	5,4	11,6
4	— 6 ‰	2	0,6	2,6	9,7
4	— 8 ‰	2	0,5	2,4	8,6
4	— 10 ‰	2	0,3	2,»	7,6
0	(Témoin)	2 + 4 cc HCl 0.2 ‰	4,5	10,8	20 totale

Il faut remarquer que, si élevée que soit la concentration de la solution chauffée, jamais l'empêchement n'est complet, de plus, l'albumine des tubes finit toujours, même là où l'empêchement est le plus grand, par être entièrement digérée sans qu'on puisse incriminer l'influence des microbes.

Influence de la dilution sur l'empêchement. — La dilution exerce le même abaissement rapide sur le pouvoir empêchant que la diminution de concentration de la teneur en pepsine.

L'expérience suivante où l'on fait varier la quantité d'une même solution de pepsine chauffée, la quantité de solution digestive active restant la même, montre bien cet affaiblissement du pouvoir empêchant.

PEPSINE à 4 % dans HCl à 0.2 % chauf. 7 ^o à 80 ^o	PEPSINE à 2 % dans HCl à 0.2 % (Sol. active)	HCl à 0.2 %	BLANC D'OEUF COAGULÉ Mm digérés à 37 ^o en :		
			20 h.	40 h.	96 h.
0 cc 5	2 cc	5.5	3,6	6,9	14,3
1	2	5	2,6	5,7	11,8
2	2	4	1,9	4,5	9,8
3	2	3	1,4	4, »	7,9
4	2	2	0,8	3, »	6,3
5	2	1	0,3	2,2	4,8
6	2	0	0,2	1,7	5 »
0 (Témoin)	2	6	3,8	7,6	14,5

Là aussi, la quantité de solution empêchante ajoutée, si grande qu'elle soit, n'entrave jamais complètement ni définitivement la digestion de l'albumine. La protection n'est ni totale ni illimitée.

Influence de la température. — L'influence de la température à laquelle a été inactivée la solution de pepsine où l'on veut mettre en évidence la substance inhibante est peu sensible. Jusqu'à 60-65^o, l'action

empêchante ne se manifeste pas, elle est masquée par l'activité de l'enzyme. Cependant, nous avons vu qu'avec de très fortes concentrations de pepsine, 10 % par exemple, la digestion est moins intense qu'avec des concentrations moyennes : l'albumine coagulée offre alors des contours crénelés, irréguliers comme si on avait ajouté la substance empêchante à la solution digestive active.

A partir de 65°, l'action inhibante apparaît brusquement avec toute son intensité et elle ne subit pas de variations notables quelle qu'ait été la température employée de 70° à l'ébullition et quelle qu'ait été la durée de la chauffe. Cette substance empêchante est donc thermostable, elle est même coctostable ; nous verrons plus loin qu'on peut dessécher complètement à 100° la solution sans modifier l'intensité du pouvoir empêchant ; le résidu, repris par l'eau, a conservé toute sa force.

Action de la solution empêchante vis-à-vis du sérum coagulé. — Cet empêchement de la digestion que nous venons de constater vis-à-vis du blanc d'œuf s'exerce-t-il aussi envers les albuminoïdes du sérum ? Pour SCHWARZ, il ne peut être mis en évidence que lorsque la solution digestive a une teneur en pepsine très faible et la solution empêchante une très élevée. Nos résultats sont un peu différents et nos expériences faites parallèlement avec le sérum et le blanc d'œuf coagulés démontrent un pouvoir empêchant net avec les solutions que nous avons employées habituellement et qui sont beaucoup moins concentrées que celles de SCHWARZ.

PEPSINE (P.) A 4 °/.		PEPSINE (P.) A 2 °/.		MILLIMÈTRES DIGÉRÉS À 37° EN :			
dans HCl à 0.2 °/.		dans HCl à 0.2 °/.		20 h.		40 h.	
chauffée 7 ^m à 80°		(solution active)		Bl. œuf.	Sérum	Bl. œuf.	Sérum
						80 h.	
				Bl. œuf.	Sérum	Bl. œuf.	Sérum
2 cc	2 cc	1,»	4,2	3,2	8,7	8,8	16,1
4	2	3,2	3,3	2,2	6,»	5,3	13,9
Id. Peps. à 2 °/.							
2	2	1,9	5,7	3,8	11,8	9,6	20 tot.
4	2	2,2	5,»	3,7	9,8	9,»	20 tot
Peps (Gr.) à 4 °/.							
dans HCl à 0.2 °/.							
chauf. 7 ^m à 80°							
2	2	1,»	3,9	2,7	8,2	8,5	18,tot.
4	2	0,4	3,1	1,8	7,3	5,9	16,tot.
Id. Peps. à 2 °/.							
2	2	1,9	5,6	4,1	12,3	9,3	20 tot.
4	2	2,2	5,7	3,8	10,5	9,1	20 tot.
Témoins							
0	2 + 4 HCl 0.2 °/.	3,8	9,»	7,5	20 tot.	14,9	
0	id., mais Gr.	3,3	8,2	6,5	18,1	14,6	20 tot.

Il ressort de ce tableau que :

1° La digestion du sérum, tout comme celle du blanc d'œuf, est entravée par les solutions de pepsine chauffée, mais l'empêchement est moins apparent, car la digestibilité du sérum coagulé est moitié plus grande environ que celle de l'albumine d'œuf. Il semble bien y avoir cependant un empêchement un peu moins intense vis-à-vis du sérum, mais la faible différence ne nous permet pas d'admettre, comme le fait SCHWARZ, une spécificité de l'action empêchante, ni surtout de nous baser là-dessus pour admettre dans la pepsine l'existence de deux ferments, l'un, actif contre le blanc d'œuf, l'autre, contre les albuminoïdes du sérum ;

2° Comme pour le blanc d'œuf, l'empêchement est d'autant plus marqué que la quantité de solution chauffée ajoutée est plus grande, la quantité de solution active restant la même, sans qu'il y ait un rapport bien défini entre les deux termes ;

3° L'empêchement est d'autant plus marqué que le titre en pepsine de la solution est plus élevé, celui de la solution active restant le même ;

4° L'empêchement est approximativement le même pour deux pepsines d'origine différente et d'activité très semblable ;

5° Comme pour le blanc d'œuf, l'action empêchante ne se manifeste qu'avec des concentrations fortes en pepsine de la solution chauffée.

*
* *

Nature de la substance empêchante.

Quel est le corps qui, contenu dans les solutions chauffées de pepsine, inhibe ainsi la digestion du blanc d'œuf et du sérum coagulés ? Il faut d'abord savoir s'il préexiste dans les solutions de pepsine ou s'il se développe simplement sous l'influence de la chaleur aux dépens de la pepsine. Cette dernière hypothèse peut être rejetée. En effet dans les solutions de pepsine très concentrées, on constate déjà, sans adjonction de solution chauffée, un empêchement marqué ; les longueurs d'albumine digérée sont beaucoup moins grandes qu'avec des taux inférieurs, 2 % par exemple. On sait que la loi de SCHÜTZ-BORISSOW ne s'applique qu'aux solutions de pepsine de concentration moyenne et 2 % est déjà une concentration forte.

PEPSINE DANS HCl à 0.2 %.	HCl à 2 %.	BLANC D'OEUF COAGULÉ Mm digérés à 37° en :		
		20 h.	45 h.	96 h.
2 cc Titre : 2 %	4 cc	4,2	7,7	17,1
2 — 4 %	4	3,8	7,4	15,5
2 — 6 %	4	3,5	6,6	13,4
2 — 8 %	4	2,2	6,2	13,6
2 — 10 %	4	2,7	5,9	13,2

Remarquons encore que dans les deux dernières solutions (à 8 % et à 10 %) l'albumine au lieu de présenter des contours nets comme dans les autres est crénelée, aspect que nous retrouvons dans toutes nos expériences quand nous ajoutons la substance empêchante à dose suffisante. Il semble donc que déjà dans la solution non chauffée, cette substance puisse être mise directement en évidence. D'autre part, SCHWARZ a remarqué qu'avec des pepsines de marques différentes, l'empêchement n'était pas parallèle à la force peptique, ce qui élimine l'hypothèse d'une substance développée par la chauffe aux dépens de la pepsine.

La substance empêchante existe donc déjà dans la solution de pepsine à côté de l'enzyme et elle est déjà présente à froid telle qu'elle apparaît après la chauffe, ce que prouve sa manifestation brusque et atteignant d'emblée toute son intensité une fois que la température de 65° a été dépassée, l'action protéolytique de la pepsine qui la masquait étant détruite à cette température. D'ailleurs, SCHWARZ a pu montrer que « l'anticorps » existe déjà préformé dans la solution de pepsine non chauffée, soit en utilisant la faculté de la pepsine de se fixer sur l'albumine coagulée, ce qui la sépare de l'anticorps qui, lui, reste dans la solution, soit en détruisant à froid la pepsine par l'addition d'alcali suivie d'acidification.

Quelle est la nature de la substance empêchante ?

Comme pour l'« antipepsine » du sérum, il fallait d'abord se demander si les albuminoïdes coagulés par la chaleur dans la solution de pepsine n'étaient pas la cause de l'empêchement, la pepsine allant se fixer sur eux et son action sur le test étant par là même affaiblie.

A partir de 70°, les solutions de pepsine se troublent fortement et d'autant plus que la concentration en pepsine est plus grande ; avec des solutions à 10 %, on a un précipité floconneux volumineux, avec celles à 2 %, une simple opalescence. Il est certain que le culot d'albumine coagulée qui se dépose au fond des tubes est peu à peu digéré à l'étuve. Pour mettre en évidence l'influence éventuelle des albuminoïdes coagulables par la chaleur, nous les avons séparés par filtration et nous avons comparé l'activité du filtrat limpide et celle de la solution non filtrée.

PEPSINE A 4 % dans HCl à 0.2 % chauffée 7 ^m à 80°.	PEPSINE A 2 % dans HCl à 0.2 % (sol. active).	MILLIMÈTRES DIGÉRÉS A 37° EN :							
		20 h.		40 h.		70 h.		120 h.	
		Bl.œuf.	Sér.	Bl.œuf.	Sér.	Bl.œuf.	Sér.	Bl.œuf.	Sér.
4 cc solut. filtrée	2 cc	0,2	1,3	2,1	3,6	4	7,7	8,4	13,2
4 cc sol. non filtr.	2	0	2,1	2	5,6	3,9	13	8,7	23 tot.
Précipité délayé dans									
4cc HCl à 0.2 %	2	1,9	6,8	6,6	16,7	11,5	23 tot.	18 totale.	
0 Témoin.....	2+4 HCl 0.2 %	2,2	7,5	6,5	16,7	11,5	23	18 totale.	

Nous pouvons déduire de cette expérience que :

1° La solution filtrée débarrassée des albuminoïdes coagulables par la chaleur possède une action empêchante aussi marquée que la solution totale.

2° Que cette action s'exerce aussi bien vis-à-vis du sérum que du blanc d'œuf.

3° Que le précipité d'albuminoïdes coagulés retenus par le filtre ne possède pas de pouvoir empêchant. Notons

que peu à peu il est attaqué par la solution digestive et qu'il disparaît ainsi lentement.

Essais d'isolement de la substance empêchante.

Il était donc tout indiqué de rechercher dans le filtrat de la solution de pepsine chauffée le corps empêchant. Pour SCHWARZ, il serait précipitable par un volume double d'alcool absolu et le précipité desséché, facilement soluble dans l'eau, jouirait de la propriété empêchante au même degré que le filtrat. Nos expériences sur ce point sont en désaccord avec l'opinion de SCHWARZ qui, d'ailleurs, ne consacre qu'une brève mention à ce sujet.

Nous avons étudié le filtrat de la solution de pepsine chauffée à divers points de vue pour chercher à élucider la nature ou tout au moins les propriétés essentielles de la substance empêchante.

On sait à quel degré la digestion peptique peut être influencée par la présence de certains sels inorganiques. En dehors des sels des métaux lourds, les carbonates alcalins à faibles doses annihilent rapidement l'action de la pepsine, les phosphates, le chlorure de sodium, entravent aussi la digestion, mais il faut des concentrations plus élevées. J. SCHUTZ, qui a bien étudié le rôle inhibiteur du chlorure de sodium, trouve que déjà 0,6 % de NaCl réalise un empêchement de 45 % dans la digestion de l'albumine d'œuf ; NIRENSTEIN et SCHIFF trouvent des chiffres un peu moins élevés, mais constatent cependant que l'addition de 0,8 % de NaCl au suc gastrique humain détermine une diminution de la digestion de 33 %. Il s'agissait donc avant tout de savoir si les sels (phosphates,

chlorures, etc.) qui existent dans les préparations de pepsine n'étaient pas à eux seuls capables de provoquer le phénomène d'empêchement observé.

Dans ce but, 20 cc. de filtrat d'une solution chauffée de pepsine POULENC à 4 %, sont desséchés dans une capsule de platine, puis calcinés avec ménagement. Le résidu blanchâtre est insignifiant, Repris par l'eau, il donne une solution neutre, se troublant légèrement par l'addition d'azotate d'argent, ne précipitant ni par le chlorure de baryum, ni par l'oxalate de potasse. Il donne à la flamme la coloration jaune du sodium.

On fait subir la même calcination à 20 autres centimètres cubes, le résidu, dissous dans 20 cc. d'eau est essayé vis-à-vis d'une solution de pepsine active (V. tableau suivant). Aucun empêchement ne se manifeste.

On peut en conclure que l'influence des sels inorganiques présents dans la pepsine est négligeable dans le phénomène d'empêchement.

20 cc. de la même solution chauffée de pepsine POULENC sont traités par deux volumes d'alcool absolu ; il se forme un abondant précipité blanc, très ténu, qui a tendance à former des grumeaux et qui adhère fortement aux parois du vase. Ce précipité est séparé par filtration, le filtre est séché à l'étuve à 40°, puis repris par 20 cc. d'eau.

Le filtrat alcoolique est distillé au B. M. à 95° jusqu'à volume de quelques centimètres cubes, puis complété au volume initial avec de l'eau distillée.

Le pouvoir empêchant de ces divers liquides est essayé en présence de témoins.

	PEPSINE A 2 % dans HCl à 0.4 % (sol. active). 20 h.		BLANC D'ŒUF COAGULÉ Min digérés à 37° en :			
			45 h.	90 h.	130 h.	180 h.
4cc Sol. pepsine à 4 % chauffée 7 ^m à 80° et filtrée.....	2 cc	0,4	2,3	4,8	8,2	9,4
4 cc Sol. du précipité par 2 vol. d'alcool absolu.....	2	0,9	3,5	7,7	11,3	13,3
4 cc Filtrat de ce pré- cipité, distillé.....	2	0,7	2,7	5,9	9,5	10,2
4 cc Sol. des sels inor- ganiques après cal- cination.....	2	2,4	5	10,9	14 »	18 tot.
0 cc Témoin.....	2+4 HCl 0.2 %	2,8	5,2	10,3	14 »	18 tot.

Cette expérience permet de conclure que les sels à cette concentration n'exercent par leur présence aucune action nuisible sur la digestion de l'albumine d'œuf et que, si le précipité alcoolique possède un certain pouvoir empêchant, celui du filtrat est beaucoup plus marqué et presque égal à celui de la solution-mère. La substance empêchante n'est donc que très incomplètement précipitable par l'alcool fort.

Nous avons étudié quelques-uns des caractères de ces différents liquides.

La solution-mère donne un précipité abondant par le sulfate d'ammoniaque à saturation.

Le filtrat alcoolique distillé est un liquide donnant par la réaction du biuret une coloration rose violacé indiquant la présence de peptones. Le sulfate d'ammoniaque produit un louche très marqué à demi saturation, indice de la présence d'albumoses primaires ; à saturation complète, un notable précipité qui floccule en fins grumeaux, révélant une certaine quantité de deutéro-albumoses.

Le précipité alcoolique est une poudre blanchâtre, collante quand elle est humide, très soluble dans l'eau. Sa solution donne la réaction du biuret avec coloration bleu violet. Le sulfate d'ammoniaque

n'y détermine pas de précipité à demi saturation, à saturation on a un louche très marqué, mais non un précipité net comme avec le filtrat alcoolique. Pas plus que le filtrat alcoolique, la solution du précipité ne donne la réaction de la mucine avec la liqueur de Fehling.

Nous avons repris ces expériences d'isolement avec la pepsine GRUBLER, en suivant la même technique, mais en séparant le précipité par centrifugation.

Les réactions données par les différents liquides sont les mêmes (biuret, sulfate d'ammoniaque, etc.) qu'avec la pepsine POULENC.

	PEPSINE (GR.) à 2 % dans HCl à 0.4 % (sol. active).		BLANC D'OEUF COAGULÉ Mm digérés à 37° en :			
	20 h.	45 h.	70 h.	110 h.	160 h.	
4 cc Sol. pepts. gr. à 4 % chauffée 7 ^m à 80° et filtrée.....	2 cc	0,8	3,3	5,9	10,7	14,5
4 cc Sol. du précipité par 2 vol. d'alcool abs. (isolé par cen- trif., redissous, re- précipité par l'alcool cc Liquidealc. pro- venant de la 1 ^{re} cen- trifug. du précédent précipité, distillé, repris par l'eau...	2	4	9,2	15,7	21 totale.	
4 cc Liquidealc. pro- venant de la 2 ^e pré- cipitation, distillé, repris par l'eau...	2	1,5	5,4	6,2	9,9	13,5
4 cc sol. du précipité par 2 vol. d'alc. abs. isolé par filtration.	2	4,1	9,7	16,8	21 totale.	
4 cc sol. du précipité par 2 vol. d'alc. abs. isolé par filtration.	2	1,3	4,7	7,8	13,5	16,8
4 cc Filtrat de ce pré- cipité, distillé, re- pris par l'eau.....	2	1,1	3,6	5,6	10	13,3
0 cc Témoin.....	2 + 4 eau.	3,6	9,1	15,8	21 totale.	

Cette expérience confirme les résultats de la précédente. Le précipité obtenu par deux volumes d'alcool absolu, lorsqu'il est isolé par filtration et séché sur le filtre, est doué d'une action empêchante, mais toujours moindre que celle du filtrat alcoolique. On ne peut exclure dans ces conditions la présence simultanée d'une certaine quantité de liquide du filtrat qui imprègne le filtre et se trouve ensuite mélangée à la solution du précipité. Si on isole le précipité alcoolique par centrifugation et qu'on le relave à l'alcool à 100°, on constate au contraire, qu'une fois dissous dans l'eau, il ne possède plus qu'une faible action empêchante. Par contre, le liquide alcoolique provenant de la centrifugation ou de la filtration est doué d'un fort pouvoir empêchant. Quant au liquide de lavage alcoolique du précipité centrifugé, distillé, puis repris par l'eau, il n'exerce aucune action inhibante sur la digestion.

En résumé, il ressort de ces expériences que le précipité de la solution de pepsine chauffée par l'alcool fort ne jouit que de faibles propriétés empêchantes, contrairement à l'assertion de SCHWARZ, qu'au contraire, le liquide alcoolique possède une forte action inhibante sur la digestion peptique.

Comme les sels présents dans la pepsine ne jouent aucun rôle dans le processus d'inhibition, il faut se demander quelle est la nature des corps empêchants contenus dans le liquide alcoolique, séparé du précipité par filtration ou centrifugation.

Il donne la réaction du biuret et celle des produits d'hydrolyse des albuminoïdes (albumoses et peptones) comme le montrent les précipités produits par l'acide

azotique, le sulfate d'ammoniaque à saturation, le tanin acétique après élimination des albumoses. Ces produits de dégradation des albuminoïdes proviennent de la pepsine où leur présence a déjà été signalée.

Quel rôle peuvent jouer ces substances sur la digestion peptique ? VERNON a montré que les produits de dégradation des albuminoïdes (albumoses, peptones, acides amidés tels que glycocolle, leucine, acide aspartique) jouissent d'une action empêchante vis-à-vis de la digestion tryptique, qu'il attribue au pouvoir de ces substances de neutraliser l'alcali et de le rendre incapable de réagir sur le ferment. L. CAMUS et GLEY ont observé que les solutions de propeptone agissent envers les enzymes protéolytiques, de même que le sérum sanguin, en entravant la digestion : la fibrine fraîche n'est plus attaquée et cependant l'alcalinité des propeptones ne peut être invoquée, puisque, après neutralisation préalable par l'HCl, le pouvoir empêchant reste le même. JASTROVITZ trouve que les amino-acides (alanine, acide aspartique, glycocolle), la peptone pepsique pure de fibrine entravent profondément la digestion peptique. SCHWARZ n'avait attaché que peu d'importance à la présence d'albumoses dans les solutions empêchantes, parce que le précipité alcoolique auquel il rattache le pouvoir inhibant et qu'il identifie avec l'antipepsine ne donne pas la réaction du biuret. Mais nous avons vu ce qu'il fallait penser de l'opinion de SCHWARZ sur l'action empêchante du précipité ; en outre, nous avons toujours trouvé dans nos expériences qu'il donnait une réaction du biuret très positive.

Nous avons cherché quel pouvait être le pouvoir

empêchant des solutions d'albumoses sur la digestion des albumines coagulées.

Il anrait été très difficile d'opérer sur les albumoses extraites directement du filtrat, à cause de la précipitation par le sulfate d'ammoniaque et de la difficulté d'élimination consécutive de ce sel qui entrave par lui-même la digestion. La précipitation des albumoses par l'acide azotique ne nous a pas paru non plus utilisable, étant donné la forte concentration d'acide indispensable et la neutralisation ultérieure nécessaire qui aurait introduit des sels empêchants dans les solutions. Aussi, avons-nous opéré, à défaut d'albumoses pures, avec la peptone de WITTE qui est un mélange d'albumoses et de peptones.

PEPTONE WITTE dans HCl à 0.2 %.		PEPSINE A 2 % dans HCl 0.2 %.		20 h.		45 h.		70 h.		96 h.	
				bl. œuf	sér.	bl. œuf	sér.	bl. œuf	sér.	bl. œuf	sér.
4 cc titre	0.1 %	2 cc		2,3	»	5,7	»	9,8	»	14,3	
4 —	0.2 %	2		2,2	10	5 »	18,5	7,9	24 tot.	11,5	
4 —	0.5 %	2		1,6	7,1	3,3	10,3	6,2	20,1	7,8	24 tot.
4 —	0.8 %	2		0,3	3,7	2,2	8,3	3,8	12	5,1	15,8
4 —	1.1 %	2		0,1	2,1	0,4	4,3	1,8	7 »	3	9,6
4 —	2 %	2		0	0,1	0,1	0,9	0,7	2,3	1,7	3,6
0 Témoin.....	2+4cc HCl 0.2 %	2,5	10,2	6,2	24 tot.	9,7		13,7			

Les solutions de peptone de WITTE, même à faible concentration telle que 0, 8 %, sont donc capables d'exercer un empêchement marqué, qui devient considérable lorsque leur taux atteint 2 %. De plus, déjà dans les solutions à 1 %, l'albumine des tubes de MERT prend un aspect déchiqueté que nous déjà trouvé avec les liquides contenant la substance empêchante, Au-dessous de 0.5 %, l'empêchement est très faible.

Il est donc indéniable que les albumoses et les peptones agissent *in vitro* en ralentissant et même en empêchant la digestion peptique. Or, nos solutions de pepsine chauffée donnent la réaction des albumoses et des pep-

tones et contiennent peut-être d'autres produits de digestion peptique tels que des polypeptides susceptibles eux aussi d'ajouter leur action inhibante à celle des autres produits de dégradation des albuminoïdes. Toutefois, la proportion des albumoses et des peptones renfermées dans les solutions paraît trop peu importante pour qu'une notable part dans l'empêchement puisse leur être attribuée. Nous pensons cependant que leur rôle n'est pas absolument nul et plusieurs arguments indirects viennent à l'appui de notre opinion : il est nécessaire, pour qu'apparaisse un empêchement marqué, d'employer des solutions de pepsine de concentration élevée, alors que des concentrations beaucoup moindres suffisent à une active digestion ; d'autre part, avec les taux très élevés de pepsine 10 % par exemple, nous avons vu que déjà, sans chauffe préalable, l'action de la pepsine se trouvait très atténuée. Ces faits laissent supposer qu'il existe dans la pepsine une substance d'impureté qui n'agit sur la digestion que grâce au degré de concentration des solutions, la dilution exerçant un affaiblissement beaucoup plus marqué sur la substance empêchante que sur la pepsine.

Sans chercher à définir d'une façon plus précise la nature de la substance empêchante, ce qui paraît fort difficile, on peut résumer ainsi ses caractères : *elle est thermostable et n'est pas affaiblie, même par une ébullition prolongée, elle résiste à l'action des acides et des alcalis étendus, elle n'est que très incomplètement précipitable par l'alcool fort, elle donne la réaction du biuret, enfin elle ne se fixe pas par adsorption sur les albuminoïdes, comme le montre l'expérience suivante :*

20 cc. de solution de pepsine à 2 % chauffée à 80° sont laissés 24 heures à la température du laboratoire au contact de cubes de blanc d'œuf coagulé.

20 cc. de solution active de pepsine à 4 % sont traités de même.

	PEPSINE A 2 % dans HCl 0.4 %	BLANC D'ŒUF COAGULÉ Mm digérés à 37° en 20 h.
4 cc Sol. pepsine à 2 %, chauffée à 80°	2 cc	0,8
4 cc Sol. pepsine à 2 %, chauffée et laissée au contact de l'albumine.....	2	0,9
4 cc Sol. pepsine active à 2 %, laissée au contact de l'albumine.....	2	1,2
4 cc Sol. pepsine active à 2 %, avant séjour avec l'albumine.....		3,8
0 (Témoin).....	2+4 cc eau	3,9

*
* *

Mode d'action de la substance empêchante.

La substance empêchante par tous les caractères énumérés s'éloigne d'un enzyme et surtout de la pepsine. Il est peu justifié de lui donner le nom d'antiferment ou d'antipepsine tant qu'on n'aura pas réussi à préciser davantage sa nature. D'autre part, ses caractères ne permettent pas de la distinguer des protéoses, produits de digestion peptique des albuminoïdes. Elle a cependant probablement une existence à part de ces dernières, car nous avons vu que celles-ci sont présentes en trop petite quantité dans les solutions empêchantes pour qu'on puisse les identifier avec la substance empêchante elle-même.

On a comparé cette substance à une antitoxine, la pepsine se rapprochant des toxines par quelques-unes de ses propriétés. Cependant, si c'était un anticorps véri-

table, le processus d'empêchement devrait consister en une liaison entre la pepsine et la substance empêchante. Celle-ci devrait venir saturer la pepsine comme le fait l'antitoxine pour la toxine. S'il en était ainsi, on devrait pouvoir obtenir entre les mélanges de solution de pepsine active et de pepsine chauffée un rapport tel que la digestion soit complètement et définitivement arrêtée, la substance empêchante saturant tout le ferment. On arrive bien à avoir des mélanges tels que toute digestion est inhibée, soit en augmentant la dose de solution empêchante ou le taux de pepsine chauffée qu'elle contient, soit en diminuant la concentration de la pepsine active, mais jamais nous n'avons pu obtenir l'arrêt permanent de la digestion. Si, comme nous l'avons toujours fait, on prolonge l'observation des expériences pendant 48, 96 heures et plus, toujours on voit que l'albumine, même dans les tubes où la digestion était nulle, finit par être attaquée ; au bout d'un temps plus ou moins long, qui a pu atteindre dans nos expériences jusqu'à 220 heures, elle est totalement digérée, sans qu'on puisse invoquer l'action microbienne.

Comment pourrait-on admettre après ces constatations qu'il s'agisse d'une liaison entre anticorps et antigène ? SCHWARZ tente d'expliquer ces faits, qu'il a d'ailleurs incomplètement observés, par une liaison très dissociable entre le ferment et l'anticorps, la portion de ce dernier libérée par la dissociation étant détruite par le ferment redevenu partiellement actif. Cette hypothèse compliquée ne repose sur aucun fait analogue dans le mode d'action réciproque des antitoxines et des toxines et ne peut être prise en considération.

La substance empêchante ne neutralise donc pas le ferment en s'unissant à lui pour former un complexe inactif, pas plus d'ailleurs qu'elle ne le détruit. On peut, en effet, obtenir des mélanges de pepsine et de substance empêchante, qui, non acidulés, ne digèrent pas l'albumine des tubes de MERT ; si l'on met alors les tubes qui ont séjourné quelque temps dans ces solutions inactives, dans de l'HCl à 0,3 %, ils sont digérés. La pepsine de la solution inactive a diffusé dans l'albumine et l'a digérée après l'addition d'acide (SCHWARZ). La substance empêchante ne détruit donc pas le ferment. Enzyme et substance empêchante restent donc dans les solutions sans contracter de liaison et sans que le corps inhibant attaque la pepsine.

Le test digestif, lui non plus, n'est pas modifié par la présence de la substance empêchante, puisque des tubes de MERT ayant séjourné dans les solutions inhibantes, portés ensuite dans des mélanges chlorhydro-peptiques actifs, sont digérés comme s'ils n'avaient subi aucun traitement antérieur.

Une seule possibilité subsiste, permettant d'expliquer le mécanisme de l'empêchement : c'est d'admettre que la substance inhibante, loin d'agir à la façon d'un anti-corps, influence simplement le processus de la digestion, bref, qu'elle n'exerce qu'une simple action de présence, comme pourraient le faire les sels à concentration suffisante et tant d'autres corps qui agissent en ralentissant la digestion peptique *in vitro*.

En résumé, ni les caractères de la substance empêchante, ni sa façon de se comporter vis-à-vis de l'enzyme ne permettent de la considérer comme un véritable anticorps. Dans ces derniers temps, il semble que cette dénomination ait été accordée trop facilement à une quantité de substances n'ayant aucune parenté avec les vrais anticorps : BOURQUELOT et HÉRISSEY ont insisté à juste titre sur ce point et montré qu'il y a des composés chimiques définis qui ont dans certaines conditions l'action empêchante des anti fermentes et même certaines de leurs propriétés comme la thermolabilité. La chaux, par exemple, à très faible dose arrête l'action de l'invertine sur le saccharose, l'activité du ferment n'est que suspendue, enfin l'action empêchante de la chaux peut être détruite par ébullition. On ne saurait donc être trop prudent avant de ranger une substance dans la classe des anticorps.

Nous concluons en disant qu'il existe dans les préparations de pepsine une ou plusieurs substances qui par leur présence ralentissent considérablement le cours de la digestion peptique sans avoir rien de commun avec une « antipepsine » véritable.

2. — ÉTUDE DE LA SUBSTANCE EMPÊCHANTE DU SUC GASTRIQUE NATUREL

Il faut rapprocher de l'antipepsine du suc gastrique artificiel celle du suc gastrique naturel.

DANILEVSKY qui, comme nous le verrons, décèle une antipepsine thermostable dans la muqueuse n'en trouva, comme GOULEVITCH, que des traces dans le suc gastrique

naturel du chien. WEINLAND ne put mettre en évidence son antipepsine thermolabile dans le suc gastrique d'homme, ni dans celui du chien.

* En 1906, BLUM et FULD montrent qu'à côté de l'antipepsine de la muqueuse gastrique, il existe dans le suc naturel une substance empêchante. Essentiellement thermostable, ils la mettent en lumière en comparant, en présence d'un suc normal, le pouvoir empêchant de divers sucs gastriques dont le ferment a été détruit par chauffage préalable. D'après leurs expériences, les sucs gastriques d'hypersécrétion possèdent un pouvoir empêchant beaucoup plus marqué que ceux de cancer ou de gastrite chronique ; cette prépondérance n'est pas due à la teneur initiale des sucs d'hypersécrétion en pepsine, qui aurait pu être transformée par la chaleur en un corps empêchant plus abondant, car l'enlèvement du ferment par l'albumine coagulée dans les sucs neutralisés ne modifie en rien l'intensité du pouvoir inhibant. Nous avons d'ailleurs constaté le même fait pour le suc gastrique artificiel. L'existence d'une antipepsine à un taux élevé dans le suc gastrique expliquerait les défaillances de la loi de SCHUTZ et BORISSOW (1), observées avec une forte teneur en pepsine. Une fois dilués, ces sucs provenant le plus souvent de malades atteints de gastrite avec hyperacidité et hypersécrétion, se conforment à la loi de SCHUTZ ; l'antipepsine agirait mal en effet en solution diluée, elle aurait une courbe d'activité spéciale et non parallèle à celle du ferment.

(1) Loi de SCHUTZ : La quantité d'albumine digérée, toutes choses égales d'ailleurs, est proportionnelle au carré de la quantité de pepsine présente.

L'antipepsine de BLUM et FULD a pour caractères la thermostabilité, la diffusibilité, assez lente d'ailleurs, à la dialyse ; elle n'adhère pas aux albuminoïdes, résiste assez bien aux alcalis, on peut détruire par alcalinisation la pepsine du suc gastrique et libérer ainsi l'antipepsine, elle n'est pas modifiée par les acides dilués. L'action empêchante se retrouve en grande partie dans le précipité obtenu par l'alcool fort. Elle résiste à la digestion peptique, elle n'a pas une étroite spécificité, puisque la pepsine de porc est empêchée par le suc gastrique humain chauffé. Enfin, si grande que soit la quantité d'antipepsine ajoutée, elle ne peut arriver à rendre complètement inactif un suc digestif. Pour BLUM et FULD, l'action empêchante est due à la combinaison facilement dissociable de l'antipepsine avec le ferment.

Les expériences de ces auteurs n'échappent pas à certaines critiques. Elles ont été faites avec une technique très sommaire sur un petit nombre de liquides gastriques. Il eût été préférable d'établir d'abord le pouvoir empêchant des sucs purs, par exemple ceux de chiens à petit estomac de PAVLOV ou à estomac séquestré. Chez l'homme, le repas d'épreuve fictif permettrait d'obtenir un suc gastrique moins souillé de débris alimentaires et de salive. De plus, BLUM et FULD ne semblent pas avoir tenu compte de l'acidité différente des divers sucs gastriques expérimentés.

NIRENSTEIN et SCHIFF, en 1902, au cours de recherches minutieuses faites non en vue de l'étude des antiferments, mais pour expliquer les exceptions de la loi de SCHÜTZ et BORISSOW, avaient déjà observé que les sucs gastriques naturels non chauffés renferment des substances qui em-

pêchent la digestion des tubes de METT et ils les rendaient responsables de ce fait paradoxal que les longueurs d'albumine digérée dans les sucs originels sont plus petites que celles dissoutes dans les mêmes sucs étendus dix et quinze fois avec de l'HCl dilué. Leur puissance empêchante doit donc être considérable, mais la dilution l'atténue rapidement. Si, au lieu de diluer le suc gastrique actif avec de l'HCl au taux de l'acidité du suc, on le dilue à des degrés croissants avec le suc lui-même débarrassé de sa pepsine par la chaleur, on constate que les longueurs d'albumine digérée sont beaucoup plus petites que lorsqu'on dilue le suc avec la solution étendue d'HCl; un suc gastrique artificiel, additionné de suc gastrique chauffé dans la proportion de 1/3, produit une digestion beaucoup moins considérable que le même suc artificiel dilué avec de l'HCl au même taux que dans le suc gastrique naturel. Ainsi, avec le même taux d'acidité (ce que n'ont pas réalisé BLUM et FULD), avec la même teneur en pepsine, les valeurs digérées sont différentes, l'empêchement pouvant diminuer l'activité digestive de moitié.

NIRENSTEIN et SCHIFF, qui se sont placés dans des conditions d'expérience beaucoup plus rigoureuses que BLUM et FULD puisqu'ils tiennent compte de l'acidité du suc ajouté et réalisent partout le même taux, trouvent qu'il y a une grande différence d'empêchement selon les sucs employés. Un suc très riche en pepsine peut digérer très peu, un autre plus pauvre, beaucoup plus, par suite d'une teneur différente en substances empêchantes. A l'inverse de BLUM et FULD, ils trouvent que les sucs à faible acidité exercent un fort empêchement, les sucs

hyperacides, un médiocre. Pour eux, les sucs les plus empêchants sont ceux de cancer et de catarrhe gastrique, les moins, ceux de gastrite avec hyperacidité et hypersécrétion. La contradiction ne saurait donc être plus complète entre les résultats de ces deux études.

Pour NIRENSTEIN et SCHIFF, l'empêchement tient à la présence dans le suc gastrique naturel de multiples substances qui agissent en entravant l'action de la pepsine. Ce sont les sels, et surtout le chlorure de sodium, les hydrates de carbone, les produits de digestion. Leur présence expliquerait les défaillances de la loi de Schürz.

Pour le chlorure de sodium, REISSNER (1) trouve que le suc gastrique cancéreux contient 0,5 % de ce sel, les sucs normalement acides et hyperacides en renferment de 0,12 à 0,25 %. Or, Schürz a montré que ce dernier taux exerçait une influence empêchante sur la digestion de l'ovalbumine atteignant 20 %, influence qui, avec une concentration de 0,6 % s'élève à 45 %. BLUM et FULD qui ont trouvé le maximum d'empêchement avec les sucs hyperacides, c'est-à-dire les moins chlorurés pensent donc pouvoir éliminer l'influence du chlorure de sodium, d'autant plus qu'elle n'est au maximum que de 20 %, donc bien inférieure à l'empêchement qu'ils constatent et qu'en outre, dans le cancer ils n'ont pas trouvé d'arrêt notable de la digestion.

Quant au rôle inhibiteur des hydrates de carbone, il est considérable pour NIRENSTEIN et SCHIFF qui voient une relation entre le fort pouvoir empêchant des sucs hypo

(1) REISSNER, cité par NIRENSTEIN et SCHIFF.

ou anacides et la persistance de l'amylolyse sous l'influence de la diastase salivaire dans l'estomac en milieu faiblement acide, l'hyperacidité mettant au contraire fin au processus de la saccharification et empêchant la transformation des amidons en maltose et dextrine, ce dernier corps étant doué d'un fort pouvoir inhibiteur sur la digestion peptique. Mais BLUM et FULD trouvent un plus grand empêchement avec les sucs prélevés dans l'estomac à jeun, ce qui semble réduire à peu de chose le rôle des hydrates de carbone.

Les produits de la digestion pourraient jouer un rôle empêchant, soit en se combinant grâce à leur valence basique à l'HCl, influence qui n'est guère considérable, soit comme produit de la fermentation troublant et finissant par arrêter le processus fermentatif ; mais ce rôle est négligeable d'après BLUM et FULD, car le pouvoir digestif reste le même après douze heures de séjour à l'étuve du liquide gastrique, les tubes de METT mis à ce moment sont aussi bien digérés que ceux qui ont été placés dans le suc gastrique dès son extraction. Tout récemment, WOLFF a montré que le filtrat chauffé à 100° d'un repas d'épreuve préalablement mâché, insalivé, puis exposé pendant une heure à l'étuve à l'action d'une solution chlorhydro-peptique, n'exerçait aucun empêchement sur les digestions faites en sa présence bien que la teneur en produits de digestion et en sels dût être à peu près la même que dans un suc gastrique retiré à la sonde.

NIRENSTEIN et SCHIFF invoquent enfin, mais sans en fournir de démonstration, la possibilité d'un empêchement par le mucus.

Quoi qu'il en soit, il résulte de toutes ces recherches

que le suc gastrique naturel chauffé possède un pouvoir empêchant sur la digestion de l'albumine ; la substance empêchante n'est vraisemblablement pas unique, les sels, les produits de la digestion jouent sans doute un certain rôle adjuvant, mais il paraît avéré qu'il existe en outre une autre substance qui, si nous la comparons à celle que nous avons trouvée dans la pepsine, présente avec elle de grandes analogies ; en effet, elle est thermostable, n'adhère pas aux albumines coagulées, résiste assez bien aux acides et aux alcalis dilués et enfin est incomplètement précipitée par l'alcool fort ; la dilution, même faible, fait disparaître ses propriétés empêchantes ; quelle que soit la quantité de substance employée, elle ne peut arriver à rendre complètement inactif le ferment.

Tous ces caractères, nous les avons déjà trouvés dans notre étude sur la substance empêchante de la pepsine. Comme cette dernière, celle du suc gastrique naturel paraît agir, non pas sur le ferment, mais sur le processus digestif et ne semble pas pouvoir être rangée parmi les anticorps. Nous rejetons, pour les mêmes raisons que plus haut, la dénomination d'antipepsine qu'on lui a attribuée.

* *

Signification physio-pathologique de la substance empêchante

Quelle est la signification physiologique et pathologique de la substance empêchante ? On pouvait espérer tirer quelques indications à ce sujet de l'étude de ses variations dans les divers sucs gastriques. Nous avons déjà dit combien les résultats sont contradictoires

NIRENSTEIN et SCHIFF trouvent un empêchement moins grand avec les sucs hyperacides qu'avec les sucs anacides ou hypoacides de cancer ou de gastrite chronique, tandis que BLUM et FULD publient des résultats tout à fait opposés et pensent que dans l'hypersécrétion l'antipepsiné en excès a justement un rôle protecteur, antiulcéreux.

GOULEVITCH, dans un travail récent, a étudié l'action empêchante du suc gastrique dans les gastropathies. Il expérimente sur les sucs gastriques retirés à jeun ou après repas d'épreuve ; il les chauffe à 100°, puis les soumet tels quels, ou neutralisés, ou dialysés, ou encore dialysés et neutralisés, à l'action d'un suc naturel de chien (qui est presque dépourvu d'antipepsine) en présence de cylindres de fibrine (méthode d'ILGIN). Ses résultats contredisent à la fois ceux de BLUM et FULD et ceux de NIRENSTEIN et SCHIFF. Il trouve en effet beaucoup d'antipepsine dans tous les cas de cancer de l'estomac, dans quelques cas de gastrite chronique atrophique où l'acidité était presque nulle et aussi dans deux cas de sténose consécutive à des ulcères, où il y avait hyperchlorhydrie ou hypersécrétion, et où il est bien probable, au moins dans un cas, que l'ulcère était encore en évolution ; il note encore beaucoup d'antipepsine dans des cas de ptose gastrique où le suc était à peu près normal. Par contre, il trouve peu d'antipepsine dans d'autres cas de ptose gastrique, de gastrite chronique, de cholélithiase, d'entéro-colite, ainsi que dans les sucs gastriques normaux. Enfin, dans l'ulcère rond, l'antipepsine est très diminuée malgré l'hyperchlorhydrie. GOULEVITCH en conclut que le suc gastrique anacide ou hyperacide, sauf le

cas d'ulcère, contient beaucoup d'antipepsine, que le suc normal, bien que la muqueuse en soit riche, en contient peu, enfin que le suc d'ulcère en contient moins encore et il fait jouer un rôle au défaut d'antipepsine dans la genèse de l'ulcus. Il nous suffira de faire remarquer que les recherches de GOULEVITCH sur le pouvoir antipeptique du suc gastrique dans l'ulcère ne portent que sur un unique cas, pour qu'on pense comme nous que ses conclusions sont bien prématurées.

Tout dernièrement, WOLFF qui a entrepris une étude sur le même sujet, étude encore inédite, signale brièvement qu'avec la méthode plus précise de l'édestine, il n'y a pas de diminution de la substance empêchante chez les ulcéreux. Les examens de sucs gastriques à différents stades dans une série de cas d'ulcères montrèrent une action empêchante de force moyenne, au moins aussi élevée que dans les cas où on pouvait sûrement exclure la présence d'un ulcus.

On voit la confusion qui règne sur ce sujet et combien nous sommes loin de connaître la signification des variations de la force empêchante des différents sucs gastriques et, à plus forte raison, de voir une relation de cause à effet entre la teneur d'un suc gastrique en substance empêchante et la nature de la gastropathie. En particulier, en l'état actuel de nos notions à ce sujet, il est inadmissible de soutenir que l'ulcère est en relation avec une diminution de la substance empêchante du suc gastrique.

Nous nous proposons dans des recherches ultérieures d'essayer de faire un peu de lumière sur ce sujet si controversé ; mais nous pensons qu'avant tout il faut

trouver une technique rationnelle qui permette d'abord d'opérer sur un suc aussi pur que possible, d'éliminer ensuite toutes les causes de variation du pouvoir digestif autres que celles dues à la substance véritablement empêchante, différences d'acidité, abondance de mucus, de sels et de produits de digestion.

*
* *

En résumé, nous pouvons dire qu'indépendamment des sels et des produits de la digestion qui sont capables dans une certaine mesure de ralentir la digestion peptique, il existe dans le suc gastrique naturel une substance empêchante, sinon plusieurs, de nature indéterminée, capable lorsqu'elle se trouve en concentration élevée, d'influencer grandement la digestion peptique. Elle se rapproche beaucoup par ses caractères de la substance que nous avons déjà étudiée dans le suc gastrique artificiel. Elle ne mérite en aucune façon le nom d'antipepsine, car elle ne semble pas agir comme les anticorps sur le ferment lui-même, mais sur le processus digestif qu'elle ralentit sans jamais pouvoir l'entraver complètement.

Les relations entre l'abondance plus ou moins grande de cette substance empêchante dans le suc gastrique et les différentes gastropathies sont encore des plus obscures et des plus controversées. On n'en saurait tirer aucune conclusion concernant le rôle que joue cette substance, en particulier dans l'ulcère.

§ 2. — L'antipepsine de la muqueuse gastrique

A la lecture des rares travaux parus sur ce sujet, il apparaît que les auteurs ont décrit sous la même dénomination des substances aux propriétés différentes n'ayant guère entre elles qu'un lien de commun, le pouvoir d'empêcher plus ou moins la digestion peptique. Cependant on peut les ramener à deux types principaux, l'un, représenté par l'antipepsine thermolabile de WEINLAND, l'autre, par l'antipepsine coctostable de DANILEVSKY.

1° — L'ANTIPEPSINE DE WEINLAND

WEINLAND prit pour point de départ de ses expériences la résistance des vers parasites du tube gastro-intestinal vis-à-vis des sucs digestifs. Il admet qu'elle est due à la présence chez ces vers d'un *antiferment* spécial dont l'action s'exerce à la fois contre la pepsine et la trypsine. La bouillie d'ascaris, ou mieux le suc de presse provenant du corps des ascaris, protège la fibrine contre la digestion peptique et tryptique. Cette protection dure très longtemps, de douze à quatorze jours, mais elle n'est pas illimitée. Le chauffage fait disparaître les propriétés antiprotéolytiques. La température de 60° ne produit qu'une modification peu importante, celle de 80°, soutenue pendant dix minutes, amène un abaissement considérable du pouvoir protecteur, celle de 100° le détruit complètement en deux minutes. L'antiferment des vers est donc relativement thermostable. Il résiste bien à l'action du temps.

WEINLAND a isolé l'antiferment supposé en traitant le suc de presse par la précipitation alcoolique fractionnée. Il est en effet précipitable par l'alcool à 95° ; le filtrat alcoolique n'a aucune action antiprotéolytique. La poudre obtenue après dessiccation dans le vide possède des propriétés empêchantes affaiblies, mais réelles ; elle donne la réaction du biuret.

WEINLAND est porté à admettre que l'action antipeptique et antitryptique est liée à deux antiferments distincts, car, dans certains cas de broyage incomplet, l'extrait possédait une action antipeptique nette, une antitryptique très minime. Donc, pour WEINLAND, il existe dans les vers intestinaux un, sinon deux antiferments, qui les défendent contre les sucs digestifs et qui, extraits du corps de ces animaux, protègent la fibrine, éminemment agressible pourtant, contre la protéolyse.

Etendant ses recherches à l'estomac et à l'intestin, WEINLAND extrait par expression de la muqueuse intestinale un suc qui empêche la digestion tryptique et peptique de la fibrine et dont l'action antifermentative cesse après chauffage à 80° et est atténuée de moitié par un séjour de dix minutes à la température de 60°. Elle n'est donc pas thermostable. L'extrait gastrique, à cause de la pepsine qu'il renferme, n'a pas de pouvoir empêchant, cependant, à son contact, la fibrine ne se gonfle pas comme avec le suc gastrique. L'isolement de l'antiferment s'obtient encore ici par précipitation alcoolique. L'extrait est additionné d'un volume et demi d'alcool à 96°, la pepsine se précipite. Le filtrat alcoolique est traité par deux nouveaux volumes d'alcool à 96° ; le nouveau précipité, lavé à l'alcool absolu et séché dans le vide, constitue

une poudre blanche, un peu collante, facilement soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool fort. Elle empêche la digestion peptique pendant plusieurs semaines, tant que la teneur en HCl ne dépasse pas 0.2 %; avec 0.4, 0.6 % d'HCl, l'action protectrice n'existe déjà plus. L'antiferment ne détruit pas la pepsine, mais inhibe seulement son action qu'on peut remettre en évidence au bout de plusieurs jours par addition d'HCl supplémentaire qui amène la destruction de l'antipepsine.

Sans se prononcer sur la nature organique ou inorganique de la substance empêchante, WEINLAND conclut que la protection de l'estomac et de l'intestin est due à des antiferments renfermés dans les cellules et y adhérant fortement. Il pense que ces antiferments sont répandus dans l'organisme entier, mais que l'antipepsine n'existe pas dans le suc gastrique, d'une part, à cause de sa liaison intime avec les cellules de la muqueuse, les seconds sucs de presse étant beaucoup plus actifs que les premiers, d'autre part, parce que la fibrine au contact du suc gastrique gonfle avant de se dissoudre, tandis que dans l'extrait, tout en se dissolvant, elle ne gonfle plus. L'auteur explique l'expérience de HUNTER (destruction de l'estomac de l'animal tué en pleine digestion) en disant que le suc gastrique fortement acide suffit à rendre par places l'antiferment inactif, d'où l'autodigestion de l'organe. Il rattache enfin la genèse de l'ulcère rond à l'hyperchlorhydrie, celle-ci rendant inactive l'antipepsine, et au manque d'antiferment dans la muqueuse.

La conception de WEINLAND, devenue rapidement classique en Allemagne, a trouvé un adversaire déterminé en la personne de F. DE KLUG, dont nous avons

déjà exposé les idées sur le rôle du mucus comme obstacle à l'autodigestion. Il est certain que pour les vers intestinaux l'existence d'un antiferment est loin d'être établie par les recherches de WEINLAND. Nous avons fait quelques expériences à ce sujet, nous en parlerons très brièvement, car elles ne se rattachent qu'indirectement à la question qui nous occupe.

Si on coupe en plusieurs tronçons des *Ascaris* du cheval et qu'on les immerge dans du suc gastrique humain d'acidité normale ou dans un suc artificiel, on voit les extrémités de ces segments être digérées absolument comme un tube de MERT, la paroi de verre étant représentée ici par la mince cuticule hyaline qui résiste au liquide digestif. FRÉDÉRICQ avait déjà noté que l'*ascaris* du chien peut séjourner impunément des journées entières dans du suc pancréatique artificiel s'il est intact, tandis que coupé, il est digéré. Nous avons préparé des coupes fines d'*ascaris* du cheval obtenues par congélation et les avons soumises à l'action du suc gastrique naturel et artificiel. Observant au microscope en chambre humide, nous avons pu voir que les champs musculaires du ver se gonflaient presque immédiatement et faisaient éclater brusquement la cuticule externe au point de moindre résistance. Ils se dissolvent ensuite rapidement. L'intestin résiste plus longtemps, mais finit par être détruit. La cuticule externe n'est jamais digérée, non plus que les œufs intacts du parasite quelle que soit la durée du séjour dans le suc digestif.

S'il existait réellement un antiferment protecteur, les coupes devraient offrir plus de résistance à l'enzyme protéolytique. Le moyen de défense des *Ascaris* paraît être tout autre : ils possèdent, comme d'ailleurs tous les Nématodes parasites, un revêtement chitineux sous forme d'une cuticule hyaline finement striée qui, non seulement forme une enveloppe complète au ver, mais

encore, pénétrant au niveau de la bouche, recouvre toute la surface du tube digestif ; cette cuticule interne était très nette sur nos coupes ; de nature chiniteuse, elle est percée de nombreux pores. BRAUN (1) décrit une couche similaire au niveau de la base des cellules épithéliales de l'intestin. Ces membranes sont réfractaires à l'action des sucs digestifs. Le rôle de protection qu'elles remplissent n'exclut pas d'ailleurs celui que peuvent avoir les substances protéiques de l'animal à l'état de vie ; nous reviendrons plus loin sur ce point.

Nous avons fait aussi des expériences avec le filtrat d'une macération d'ascaris finement pulpés et nous avons comparé son action à celle d'une macération analogue de vers de terre, à celle du sérum et à celle du blanc d'œuf vis-à-vis de la fibrine. Nous avons trouvé une action empêchante très nette, très prolongée et à peu près équivalente dans tous ces cas ; la macération de lombrics était cependant un peu moins active que celle d'ascaris, mais les vers de terre possèdent des ferments protéolytiques. Les lombrics renfermeraient-ils donc aussi un antiferment ?

La conception de WEINLAND n'explique pas non plus certains faits de pseudo-parasitisme. Il est déjà difficile d'admettre que des animaux qui sont destinés à ne jamais venir dans les conditions normales au contact des sucs digestifs d'un autre, soient protégés par des antiferments précisément dirigés contre les ferments d'un être qu'ils ne rencontrent jamais dans leur évolution naturelle et puissent par ce mécanisme résister à l'action

(1) BRAUN, M. *Die tierischen Parasiten des Menschen*, p. 140, Würzburg 1883.

protéolytique de ses sucs gastro-intestinaux ? Le pseudo-parasitisme de l'estomac et de l'intestin a été mis en doute chez l'homme et DAVAINÉ pensait que les larves d'insectes trouvées vivantes dans les selles y étaient tombées fortuitement, car, selon lui, elles ne peuvent résister à l'action des sucs digestifs. Cependant, il est hors de doute aujourd'hui que certaines larves de diptères (*Anthomya*, *Piophila*, *Teichomyza*, etc. . .) peuvent vivre accidentellement dans l'estomac et l'intestin pour être évacuées ensuite avec les vomissements et les matières fécales. Nous en rapporterons ici une observation personnelle qui a la valeur d'une expérience.

Il s'agissait d'un sujet de 46 ans, venu consulter pour des douleurs gastriques rappelant celles de l'ulcère. A l'examen, on trouvait un estomac très dilaté, clapotant au-dessous de l'ombilic. Pensant à l'existence d'un ulcus avec spasme pylorique, on fait prendre au malade quelques jours après l'examen un repas comprenant des aliments variés auxquels on ajouta des pruneaux. Le malade l'ingère vers 7 heures du soir et ne prend plus aucune nourriture solide ou liquide jusqu'au lendemain matin 10 heures, moment où l'on pratique le tubage. Il ramène 18 centimètres cubes d'un liquide verdâtre, ne contenant pas de débris alimentaires, mais une vingtaine de parasites, qui ont 4 à 5 millimètres de long sur 1 1/2 millimètre de large. Leur corps, de teinte opaline, légèrement arrondi aux extrémités, est terminé à l'une d'elles par une plaque chitineuse noire. Leurs mouvements sont très vifs. Ne pouvant les identifier avec des parasites déjà décrits, nous en portons un exemplaire à M. BRUMPT, qui le reconnaît de suite pour une larve de diptère ; l'identification ne fut pas poussée plus loin. Ces pseudo-parasites avaient été incontestablement ingérés la veille avec l'aliment qu'ils infestaient. L'acidité totale du suc gastrique était de 1,97 0/00, l'HCl libre de 1,38, Mett = 41 mm. Un nouveau tubage à jeun quelques jours plus tard montra la disparition des parasites.

Ainsi, ces larves de diptères avaient pu séjourner 14 heures au contact d'un suc à la fois hyperacide et hyperpeptique sans éprouver aucune altération ; elles étaient pleines de vie au sortir de l'estomac. Elles ne moururent que plusieurs heures après l'extraction du suc gastrique. Comment ont-elles pu échapper à la digestion ? Comme les ascaris, ces larves sont revêtues d'une cuticule chitineuse résistante aux ferments protéolytiques. Mais il est probable que l'état vital de leurs tissus devait aussi jouer un rôle protecteur, car, ayant voulu prélever le lendemain de l'extraction de nouvelles larves dans le suc gastrique du tubage, nous n'en trouvâmes plus trace ; mortes, elles avaient été digérées. L'antipepsine de WEINLAND ne peut rien expliquer ici. L'immunisation antipeptique est invraisemblable ; pourquoi porteuses d'antiferments, les larves mortes auraient-elles succombé à l'agression chlorhydro-peptique ?

C'est surtout contre les antiferments de l'estomac et de l'intestin que F. DE KLUG a exercé ses critiques. Par la méthode optique, il trouve que le suc gastrique digère deux fois mieux la moitié externe de la muqueuse gastrique du porc que la moitié interne et que les deux moitiés sont un peu mieux digérées pour la muqueuse crue que pour la muqueuse préalablement bouillie. Ce seul fait suffit à faire rejeter par F. DE KLUG, l'existence d'un antiferment. La moitié interne de la muqueuse gastrique, comme d'ailleurs celle de la muqueuse intestinale, renferme donc une substance s'opposant à la digestion peptique et conservant son activité après ébullition. Ce ne peut être pour DE KLUG que le mucus. Cet auteur a préparé la poudre de WEINLAND et a constaté qu'elle présentait

tous les caractères de la mucine, solubilité dans l'eau alcalinisée, précipitation par l'acide acétique faible, réduction de la liqueur de FEHLING après hydrolyse en présence d'acide, réaction du biuret ; de sorte que pour l'auteur, c'est la mucine renfermée dans la muqueuse qui constitue l'antiferment de WEINLAND. La mucine biliaire, le mucus salivaire peuvent jouer vis-à-vis de la digestion peptique le même rôle d'arrêt que la couche interne de la muqueuse gastrique et cela probablement grâce à l'adsorption de la pepsine par la mucine.

FIORI, qui semble avoir ignoré le travail de F. DE KLUG, reprend dans une étude toute récente la question de l'antipepsine de la muqueuse intestinale. Employant la technique de WEINLAND, il trouve que le suc de presse frais, filtré ou non, protège pendant 35 à 74 heures les tests de viande et de blanc d'œuf, qui, dans les témoins, sont digérés en 14 heures. L'augmentation de la teneur du mélange digestif en HCl jusqu'à 0,5 % fait baisser le pouvoir protecteur, cependant il reste encore notable et supérieur à celui qu'avait trouvé WEINLAND. L'extrait de muqueuse intestinale, soumis à une autolyse de trois jours à 37°, possède une activité plus grande que l'extrait brut. La viande et le blanc d'œuf résistent 7 à 8 jours à la digestion peptique, les témoins étant dissous en 14 heures. Cet extrait est beaucoup moins sensible à l'action de l'HCl que l'extrait brut. La dialyse affaiblit notablement le pouvoir empêchant, qui n'est pas lié aux globulines de l'extrait. A la différence de l'antipepsine de WEINLAND, celle-ci est beaucoup plus thermostable : un séjour de 10 minutes à 75° ne lui fait pas perdre une fraction importante de son activité ;

à 100°, elle s'affaiblit beaucoup, mais ne disparaît pas totalement. En employant le procédé de précipitation fractionnée par l'alcool, FIORI, après une première précipitation par deux volumes d'alcool absolu, obtient un premier précipité presque inactif ; le filtrat, doué du pouvoir empêchant, traité par deux nouveaux volumes d'alcool absolu, laisse déposer une substance blanchâtre à forte activité antipeptique, tandis que le liquide débarassé d'alcool par distillation, ne jouit plus que de faibles propriétés empêchantes. De même, en précipitant l'extrait autolytique de muqueuse intestinale par le procédé de BRUCKE à la cholestérine, FIORI obtient une poudre peu soluble dans l'eau, se dissolvant bien dans les solutions faibles d'HCl, dont la solution précipite par la chaleur, le carbonate de soude, le sulfate d'ammoniaque à saturation et qui est douée de propriétés antipeptiques. La substance empêchante n'est pas détruite par un contact prolongé d'un mois avec la pepsine. Si on détruit l'enzyme à 80°, on constate que l'antiferment, mis en présence de nouvelle pepsine empêche encore la digestion des tests. La pepsine semble aussi résister au contact de la substance empêchante ; il s'agirait donc d'une simple action paralysante et non d'une destruction de l'enzyme ou de l'antiferment. En ajoutant la pepsine par fractionnement à l'extrait empêchant, on observe le phénomène de DANYSZ, l'empêchement obtenu ainsi est moins grand que si la pepsine est ajoutée en une seule fois.

Cet antiferment serait de nature protéique et même enzymatique, malgré sa thermostabilité. FIORI le range parmi les anticorps dans la catégorie des haptines d'EHRlich.

L'antipepsine de la muqueuse intestinale étudiée par FIORI est voisine par certains de ses caractères de celle de WEINLAND. Elle en diffère cependant en ce que son action se manifeste encore dans des milieux dont l'acidité dépasse 0,5 % et surtout par sa résistance à la chaleur ; par ce dernier point, elle se rapproche de la substance empêchante que nous allons décrire maintenant.

2° L'ANTIPEPSINE THERMOSTABILE

C'est en 1901 que DANILEVSKY la mit en évidence. Il la retira de la muqueuse gastrique au moyen des acides dilués : il montra sa nature organique et sa grande thermostabilité qui la différencie des enzymes. Il admit qu'elle est produite par l'épithélium gastrique par un processus spécifique, propre à l'estomac. Elle est sécrétée à la surface de la muqueuse avec le mucus qui en contient une petite quantité.

GENSEL montra peu après que les extraits de la muqueuse stomacale de porc ont une action fortement antipeptique, action exagérée encore par l'ébullition de l'extrait, sans doute grâce à la destruction de la pepsine par la chaleur. Cette antipepsine serait une substance organique, de nature non enzymatique, non albuminoïde, se rencontrant dans toutes les couches de l'estomac, mais surtout dans l'épithélium.

Nos recherches sur la substance empêchante de la pepsine nous ont naturellement conduit à étudier l'action antipeptique de la muqueuse gastrique et à reprendre la question de l'antipepsine thermostabile.

*
* *

Mise en évidence du pouvoir empêchant

Nous avons expérimenté sur l'estomac de porcs qui venaient d'être abattus quelques instants auparavant. L'estomac est lavé soigneusement et la muqueuse débarrassée du mucus qui y adhère au moyen d'un tampon de ouate, puis elle est détachée de la musculature et grossièrement hachée, enfin, on la passe au broyeur LATAPIE. La pulpe très fine obtenue est divisée en deux portions, l'une destinée à être traitée par l'acide acétique dilué à l'étuve suivant la technique de GENSEL, l'autre, par l'eau distillée à la glacière.

Extrait de muqueuse d'estomac de porc à jeun.

A. — 100 grammes de muqueuse pulpée sont mis à macérer dans 500 gr. d'eau acidifiée à 0,3 %, par l'acide acétique à l'étuve pendant 24 heures en présence de thymol, puis on filtre. Le filtrat est un liquide transparent, légèrement jaunâtre, de réaction nettement acide au tournesol. A froid, il donne un très léger louche par l'addition d'acide acétique en excès. Soumis à l'hydrolyse à chaud par l'HCl à 1/5, il ne réduit pas la liqueur de FEHLING. Il ne paraît donc pas contenir une proportion notable de mucus. Il précipite abondamment par la chaleur (albuminoïdes coagulables = 1 gr. 15 par litre). Le filtrat obtenu après séparation des albuminoïdes coagulables par la chaleur est très limpide et nettement acide. Neutralisé exactement par NaOH n/10, il donne un très léger louche dû à la présence de syntonines qu'on caractérise après centrifugation par le réactif de MILLON. Le liquide, débarrassé des acidalbumines, est traité par le sulfate d'ammoniaque : on obtient un précipité considérable, si abondant qu'on peut renverser le tube sans que le liquide s'écoule. Ce précipité est très soluble dans l'eau et donne la réaction du biuret, il s'agit donc d'albumoses. Le liquide débarrassé de ces dernières, traité par le tanin acétique, donne un louche assez marqué, dû à la présence de peptones qu'on

caractérise par la réaction du biuret. L'Az total du filtrat, débarrassé des albuminoïdes coagulables par la chaleur, s'élève à 1 gr. 95 par litre.

On essaie successivement vis-à-vis d'une solution de pepsine active les divers liquides : l'extrait brut, l'extrait chauffé et filtré, le même neutralisé, enfin l'extrait brut sans addition de pepsine pour savoir s'il possède un pouvoir peptique propre.

				SÉRUM COAGULÉ			
				Mm digérés à 37° en :			
		PEPSINE A 2 °/.	HCl à	20 h.	45 h.	60 h.	110 h.
		dans HCl à 0,4 °/.	0,4 °/.				
2 cc	Extrait brut	2 cc		1,1	3,3	5,1	10,2
2	Extrait chauffé 20 ^m à 85° et filtré	2		0,7	3,2	4,7	8,8
2	Le même neu- tralisé	2		0,5	2,2	3,5	6,2
2	Extrait brut	0	2 cc	0,»	0,6	1,2	2,4
	(Témoin)	2 + 2 cc eau		8,8	16,»	24 totale.	

L'extrait chauffé filtré possède donc un pouvoir empêchant considérable, plus intense que celui de l'extrait brut, probablement à cause de la destruction de la pepsine que celui-ci renferme en petite quantité, comme le montre l'expérience précédente.

L'extrait neutralisé a le maximum d'action inhibante, ce qui vient confirmer, comme nous le dirons plus loin, l'influence nocive d'une trop grande acidité sur la substance empêchante. Il faut noter que, dès la 45^e heure, les tubes plongés dans le mélange empêchant présentaient des extrémités crénelées analogues à celles que nous avons signalées à propos de l'antipepsine du suc gastrique artificiel. Cette particularité faisait défaut, au contraire, dans les tubes où se trouvait l'extrait brut sans pepsine : malgré la lenteur de la digestion de l'albumine de ces tubes, ses contours étaient nettement tranchés.

Nous avons procédé à la même série d'expériences avec un extrait de muqueuse traité simplement par l'eau distillée à la glacière.

B. — 100 gr. de la même muqueuse pulpée sont mis à macérer dans 250 cc. d'eau pendant 24 heures, puis filtrés dans la glacière.

Le liquide obtenu, rougeâtre et légèrement opalescent, a une réaction faiblement alcaline. Il donne par addition de quelques gouttes d'acide acétique au 1/10 un riche précipité d'alcali-albumine soluble dans un excès d'acide acétique. Ce précipité traité par l'acide chlorhydrique à chaud ne réduit pas la liqueur de FÉHLING.

La chaleur détermine dans cet extrait un très abondant précipité, qu'on élimine par filtration (albuminoïdes coagulables par la chaleur en présence d'une trace d'acide acétique = 8 gr. 50 par litre).

Dans le filtrat neutralisé, on trouve des acidalbumines, des albumoses en moindre quantité que dans l'extrait autolysé. Il n'y a pas de peptones. Az total du filtrat = 0 gr. 51 par litre.

Le pouvoir empêchant des différents liquides est donné par le tableau suivant :

			SÉRUM COAGULÉ			
			Mm digérés à 37° en :			
		PEPSINE A 2 ‰ dans HCl à 0.4 ‰	20 h.	45 h.	60 h.	110 h.
2 cc	Extrait brut	2 cc	1,9	4,8	7,»	12,3
2	Extr. chauffé 20 ^m à 85° et filtré	2	1,5	4,2	5,2	9,7
2	Le même, neu- tralisé	2	0,5	3,»	4,1	8,2
2	Extrait brut	0	2,»	4,6	6,1	9,2
0	(Témoin)	2 + 2 cc eau	8,8	16,»	24 totale.	

L'extrait aqueux préparé à froid sans acide est donc nettement moins antipeptique que l'extrait A, surtout si l'on remarque qu'il est moitié plus concentré. Par contre, son action peptique est très nette.

Extrait de muqueuse gastrique de porc en digestion.

— La teneur en substance empêchante varie-t-elle avec l'état de repos ou d'activité de la muqueuse gastrique ? L'estomac d'un porc tué en pleine digestion est traité de la même façon que précédemment.

A. — 100 gr. de muqueuse pulpée sont placés 24 heures à l'étuve dans 250 gr. d'eau acidifiée par l'acide acétique à 0,3 % en présence de thymol. Filtration, qui donne un liquide ambré, visqueux, acide.

B. — Une même quantité de pulpe est épuisée à la glacière par 250 gr. d'eau distillée. Le filtrat est très analogue à celui de A, mais très faiblement acide.

				SÉRUM COAGULÉ			
				Mm digérés à 37° en :			
		PEPSINE A 2 % dans HCl à 0,5 %.	EAU	20 h.	45 h.	75 h.	120 h.
2 cc	Extrait A, brut	4 cc	4	1,4	4,3	6,6	10,»
4		4	2	0,7	1,9	3,»	5,6
6		4	0	0,5	2,2	3,8	6,4
2	Extrait B, brut	4	4	7,2	15,0	21 tot.	
4		4	2	6,2	9,6	13,3	21 tot
6		4	0	3,»	6,5	8,5	13,5
2	Extr. A, séparé des alb. coag.	4	4	1,9	5,5	8,»	12,9
4	par la chaleur.	4	2	1,2	2,7	4,3	8,»
6	(20 ^m à 85°).	4	0	0,6	2,1	3,1	5,8
2	Extr. B — Id.	4	4	6,9	15,1	21 tot.	
4		4	2	4,9	9,7	13,3	21 tot.
6		4	0	3,9	7,6	10,3	18,»
2	Extrait A, brut	0	4	1,7	4,2	6,1	9,6
4		0	2	0,»	0,»	0,5	1,4
6		0	0	0,»	0,»	0,3	0,7
2	Extrait B, brut	0	4	3,»	8,2	12,6	21 tot.
4		0	2	3,4	8,7	12,9	id.
6		0	0	2,8	6,6	9,2	18,»
0	(Témoin)	4	6	10,1	21 tot.		

Il ressort de ce tableau que :

1° L'extrait autolysé A de muqueuse en activité a un pouvoir empêchant à peu près égal à celui de la muqueuse à jeun.

2° L'extrait aqueux B a une action antipeptique très minime.

3° Le pouvoir peptique de l'extrait A est masqué par la présence de la substance empêchante, la dilution de cette substance révélant l'action peptique ; dans les tubes où il y a une grande quantité de solution empêchante, elle ne se manifeste pas.

4° Le pouvoir peptique de l'extrait B est très notable, la substance empêchante, présente en trop faible quantité, ne le masque pas.

Nous avons recherché l'influence de la dialyse sur l'action empêchante :

Les deux extraits A et B, séparés des albuminoïdes coagulables par la chaleur, sont dialysés 4 jours contre l'eau distillée, le liquide du dialyseur donne la réaction du biuret (bleu violet) avec les deux extraits. On ramène le liquide dialysé au volume initial et on l'essaie vis-à-vis de la solution de pepsine.

	PEPSINE A 2°/o dans HCl à 0.5°/o	EAU	SÉRUM COAGULÉ Mm digérés à 37° en ,		
			20 h.	40 h.	70 h.
2 cc Extr. A : dia-					
lysé.....	4 cc	4	6,3	12,1	20 tot.
4 —	4	2	5,3	11,6	id.
6 —	4	0	5,4	12,1	id.
cc Extr. B : dia-					
lysé	4	4	7,1	13,2	20 tot.
—	4	2	6	12,2	id.
—	4	0	5,8	11	id.
(Témoin)	4	6	6,9	13,6	20 tot.

L'action si intense de l'extrait A a donc disparu après dialyse prolongée. GOULEVITCH a de même trouvé avec les extraits de muqueuse humaine dialysée une diminution de l'action d'arrêt qu'il attribue à la dilution de l'extrait consécutive à la dialyse et à la diffusion de l'antipepsine. DEZANI, opérant sur l'extrait de mucus gastrique de porc autolysé en présence d'HCl, trouve aussi que la dialyse lui fait perdre tout pouvoir antipeptique, ce qui serait dû au départ du phosphate de calcium.

*
* *

Essais d'isolement de la substance empêchante.

Nous avons mis en œuvre sur ces deux extraits A et B la technique de WEINLAND pour l'isolement des anti-ferments.

L'extrait A chauffé à 95° pendant dix minutes, puis filtré, fournit un liquide très limpide, jaunâtre, un peu visqueux. Ce filtrat est traité par 1 volume 1/2 d'alcool à 100°. Le précipité grumeleux, isolé par centrifugation, est séché à 37°. Le liquide alcoolique est traité par 2 nouveaux volumes d'alcool à 100° : on obtient un précipité blanc assez abondant, très fin, qui adhère au verre ; il est séché et redissous dans un volume d'eau égal au volume primitif de l'extrait. Le liquide alcoolique final est distillé et ramené au volume initial.

L'extrait B subit le même traitement, mais il faut remarquer qu'ici le deuxième précipité alcoolique est presque nul et trop faible pour être recueilli.

Le premier précipité de A et de B est presque insoluble dans l'eau.

Le 2° précipité de l'extrait A, très soluble, donne un biuret rose violacé ; il ne réduit pas la liqueur de FEHLING. La solution donne

un trouble léger par le sulfate d'ammoniaque à saturation et par le tanin acétique.

Le liquide alcoolique final distillé présente un biuret violet, un très faible trouble par le sulfate d'ammoniaque et rend l'eau distillée légèrement opalescente, le louche disparaît par addition d'alcool-éther.

	PEPSINE A 2.°/o dans HCl 0.5°/o		SÉRUM COAGULÉ Mm digérés à 37° en :		
	EAU	EAU	20 h.	45 h.	75 h.
2 cc Extr. A : 1 ^{re} précipité épuisé à 37°, filtré....	4 cc	4cc	7,3	14,2	23 tot.
4 —	4	2	9,1	18,1	id.
6 —	4	0	9,1	17,8	id.
2 cc Extr. B : id.	4	4	9,9	19,5	23 tot.
4 —	4	2	9,1	16,4	id.
6 —	4	0	9,9	17,2	id.
2 cc Extr. A : 2° précipité dissous dans l'eau....	4	4	8,1	16,2	23 tot.
4 —	4	2	9	16,5	id.
6 —	4	0	6,2	11,8	17,2
2 cc Extr. A : fil- trat alcool. final distillé, repris par l'eau.....	4	4	6,5	10,6	15,5
4 —	4	2	2,4	5,4	8,5
6 —	4	0	1	3,4	5,9
2 cc Extr. B : id.	4	4	8,8	17,6	23 tot.
4 —	4	2	8,5	16,5	id.
6 —	4	0	7,9	15,1	id.
0 (Témoin).....	4	6	8,4	18	23 tot.

Ainsi, les liquides et précipités dérivant de B ne manifestent aucune action empêchante. Cette action est attachée presque uniquement au filtrat alcoolique de l'extrait A. Son deuxième précipité alcoolique possède aussi un léger pouvoir inhibant.

On peut se rendre compte indirectement de ces faits en se contentant de précipiter l'extrait A par deux volumes d'alcool à 100°. Le pouvoir empêchant du filtrat distillé est alors plus considérable que celui du filtrat résultant d'une double précipitation alcoolique; ce qui montre que le deuxième précipité, produit par l'addition de deux nouveaux volumes d'alcool renferme une partie, faible il est vrai, de la substance empêchante.

PEPSINE A 2,0% dans HCl à 0.5 %.			SÉRUM COAGULÉ Mm digérés à 37° en :			
	EAU	20 h.	40 h.	70 h.	110 h.	
2 cc Extr. A : pré- cipité par 2 vol. d'alcool, dissous dans l'eau.....	4 cc	4	6,4	13	20 tot.	
4 —	4	2	4,8	10,7	18, 5 20 tot.	
2 cc Extr. B : id.	4	4	6,3	13	20 tot.	
4 —	4	2	7,3	14,2	id.	
2 cc Extr. A : fil- trat alcoolique distillé du pré- cipité par 2 vol. d'alcool.....	4	4	3,6	6,8	9,6 17,5	
4 —	4	2	1,3	3,6	5,6 10,2	
4 —	4	0	0,4	2,1	3,7 6,5	
2 cc Extr. B : id.	4	4	6,1	12,2	20 tot.	
4 —	4	2	4,2	9,5	15 20 tot.	
6 —	4	0	3,9	9,2	14,2 id.	
0 (Témoin).....	4	6	6,9	13,6	20 tot.	

On peut schématiser ainsi les résultats obtenus par la précipitation alcoolique fractionnée.

Extr. A (très actif) + 1 v. 1/2 alc. 100°.	Préc. I : insoluble, inactif.	{	Préc. II, soluble, peu actif
	Filtr. I + 2 vol. alc. 100° tr. actif.....à....		
Extr. B (peu actif) + 1 v. 1/2 alc. 100°.	Préc. I' : insoluble, inactif.	{	Préc. II', presque nul.
	Filtr. I' + 2 vol. alc. 100° peu actif.....		
			Filtr. II', très peu actif.

*
* *

Nature de la substance empêchante

L'autolysat acide qui contient la substance empêchante renferme des sels et un grand nombre de substances organiques, parmi lesquelles des produits de digestion, tous corps capables, comme on l'a vu plus haut, de nuire à l'activité peptique. Il était donc indiqué de rechercher si ces substances pouvaient par elles-mêmes déterminer l'empêchement. En outre, il fallait éliminer l'influence nocive éventuelle des éléments étrangers employés pour assurer l'asepsie des opérations.

Des expériences préliminaires nous ont permis de constater que l'acide acétique à 0,3 % et que le thymol à faible dose n'exercent aucune action empêchante notable sur la digestion peptique.

Nous avons ensuite recherché l'influence d'arrêt exercée par les sels contenus dans les extraits chauffés.

Une quantité déterminée de ceux-ci est évaporée au B. M. dans un creuset en platine, puis les éléments organiques sont brûlés jusqu'à départ des produits odorants. Le charbon obtenu est épuisé par l'eau. Le résidu insoluble restant sur le filtre est ensuite calciné avec le filtre. On dissout les cendres, difficilement solubles dans l'eau, dans l'HCl étendu. On ramène les solutions au volume primitif et on dose l'action d'arrêt éventuelle.

Nos expériences ont montré que les sels des extraits n'ont aucune action empêchante. GENSEL, de son côté, avait établi que le pouvoir anti-peptique de l'extrait ne peut pas être attribué aux sels, en particulier à ceux de l'acide phosphorique qui, à une faible concentration, provoquent déjà un retard dans l'action de la pepsine

Nous ne reviendrons pas ici sur le ralentissement intense que peuvent exercer sur la digestion peptique les produits de cette digestion même ; nous y avons suffisamment insisté à propos de la substance empêchante de la pepsine. Il faut remarquer que l'extrait A par la pepsine qu'il renferme, par son acidité, par la température où il est placé constitue un bon milieu digestif et que les protéiques de l'extrait doivent s'y dégrader facilement ; de fait, nous avons déjà signalé l'abondant précipité d'albumoses par le sulfate d'ammoniaque à saturation. Il y existe, en outre, des peptones et vraisemblablement des polypeptides. Il est très difficile de se rendre compte directement de l'action d'arrêt exercée par les albumoses et les peptones contenues dans l'extrait, étant donné l'impossibilité d'isoler ces substances par des réactifs n'agissant pas sur la digestion peptique.

Nous avons pensé tourner la difficulté par le dosage des albumoses contenues dans l'extrait A : il contient 1 gr. 48 d'albumoses par litre.

Nous avons, en outre, essayé de mettre directement en lumière l'action empêchante possible des albumoses contenues dans l'extrait.

20 centimètres cubes des extraits A et B sont précipités par le sulfate d'ammoniaque à saturation, le précipité est lavé sur le filtre à l'alcool bouillant ; le filtre est séché à 37°, puis broyé dans 20 centimètres cubes d'eau. Comme le sulfate d'ammoniaque entrave en une certaine mesure la digestion peptique, un filtre témoin de même dimension est traité par le sulfate d'ammoniaque, puis par l'alcool et broyé dans 20 centimètres cubes d'eau. On recherche parallèlement l'action empêchante des trois solutions en présence d'un témoin.

PEPSINE 2 •/.			SÉRUM COAGULÉ			
dans HCl à 0.5 %.			Mm digérés à 37° en :			
	KAU	20 h.	40 h.	70 h.	110 h.	
2 cc Extr. A : solution des albumoses.....						
4 cc	4 cc	3	7,9	12,6	20 tot	
4 —	4	2,4	6,2	9,7	16,8	
6 —	4	0	2,3	6,1	9,6	15
2 cc Extr. B : solution des albumoses.....						
4	4	3,8	7,9	12,9	20 tot.	
4 —	4	2	3,1	7,3	11,1	17,8
6 —	4	0	2,4	6,4	10,8	16,8
2 cc Filtre témoin traité par SO ⁴						
Am ²	4	4,3	7,8	12	20 tot.	
4 —	4	2	2,4	6,5	10,3	17,9
6 —	4	0	2,3	6,5	10,7	16,6
0 (Témoin).....	4	6	6,9	13,6	20 tot.	

Ce tableau montre que le taux d'albumoses contenues dans les extraits est incapable d'exercer un empêchement bien notable ; mais, il est difficile de savoir quelle influence peuvent avoir les peptones, les polypeptides et les acides aminés qui prennent naissance dans l'autolyse. D'après ce que nous savons, il est probable que leur présence agit pour une part dans l'empêchement de la digestion peptique, mais il est impossible de rapporter l'inhibition si intense exercée sur la digestion à l'unique action des produits de dégradation de l'albumine.

Si l'on compare le corps que nous venons d'étudier avec la substance empêchante que nous avons mise en évidence dans la pepsine, une grande analogie se manifeste entre les deux produits et on incline à penser qu'ils ont même origine. Tous les deux n'agissent bien qu'à une concentration élevée. La dilution affaiblit rapide-

ment leur action, tous deux sont très coctostabiles, résistent à l'action des acides étendus, ne sont que très incomplètement précipitables par l'alcool fort. Tous deux donnent enfin la réaction du biuret : il semble donc possible de les décrire comme une substance unique, d'autres ressemblances existant encore, comme nous le verrons plus loin, dans leur mode d'action sur la digestion peptique.

D'autre part, les caractères de la substance que nous avons étudiée permettent de la rapprocher de l'« anti-pepsine » de DANILEVSKY et GENSEL. Ce dernier, qui a employé comme tests digestifs les cylindres de fibrine (méthode d'ILGIN), a cherché à approfondir la nature de la substance empêchante présente dans l'autolysat acétique de muqueuse gastrique. Il insiste sur sa grande résistance à l'ébullition, même prolongée (1 heure). La précipitation fractionnée successive par six volumes d'alcool ne permet de trouver dans aucun des six précipités obtenus la matière anti-peptique ; les premiers activent même la digestion de la fibrine (précipitation de la pepsine). Le filtrat distillé, par contre, entrave la digestion. Si on traite ce filtrat renfermant la substance empêchante par le sous-acétate de plomb, on détermine un précipité qui lavé, puis traité par l'acide sulfhydrique et débarrassé de celui-ci, n'a aucun pouvoir anti-peptique tandis que le filtrat, après élimination du plomb, en possède un net. Si on ajoute à ce filtrat de l'acide phosphotungstique par fractions, le précipité qui renferme les corps protéiques n'a pas le pouvoir empêchant, qui appartient encore au filtrat, un peu affaibli, probablement par l'action des réactifs successivement employés

(acide phosphotungstique et baryte). De plus, le liquide qui donnait avant le traitement par le sous-acétate de plomb les réactions du biuret et de MILLON ne le fait plus après. Aussi, pour GENSEL, l'antipepsine est-elle une substance organique, mais n'appartenant probablement pas à la classe des albuminoïdes. Le passage sur le noir animal ne retient pas la substance empêchante, qui pourrait cependant se fixer sur la fibrine. GENSEL a préparé des extraits semblables de muscles, de foie, de reins, de rate et de cœur de porc; après traitement par l'alcool (6 volumes) et le sous-acétate de plomb, il a constaté également l'action antipeptique dans le filtrat. La nature spécifique de la substance empêchante lui semble prouvée par ce fait que les liquides la renfermant n'entravent que l'action de la pepsine; celle de la trypsine serait même favorisée par sa présence; celles de la ptyaline, de la chymosine, de l'émulsine, de la laccase ne sont pas influencées par ce corps qui serait donc bien une « antipepsine ».

La substance empêchante du suc gastrique décrite par BLUM et FULD a aussi plus d'un caractère commun avec cette substance: elle est thermostabile, résiste aussi à l'action des acides dilués, n'est pas précipitée par le sulfate d'ammoniaque, elle diffuse enfin à la dialyse. Sa seule différence serait sa précipitabilité plus complète par l'alcool fort.

Par contre, la substance que nous avons étudiée diffère beaucoup de l'antipepsine de WEINLAND: celle-ci ne résiste guère à la chaleur, est complètement détruite par l'ébullition courte, est précipitable par l'alcool fort, elle empêche aussi bien la digestion tryptique que la diges-

tion peptique et perd son activité en présence d'une acidité relativement peu considérable.

*
* *

Mode d'action de la substance empêchante

Comment agit la substance empêchante ? Comme pour celle du suc gastrique artificiel, on peut invoquer divers mécanismes.

On peut éliminer l'hypothèse d'une destruction du ferment par la substance empêchante. Les tubes de MERT qui ont séjourné dans les mélanges de pepsine active et de substance empêchante, transportés dans une solution d'HCl, sont digérés par la pepsine qui s'est fixée sur leur albumine et qui, par conséquent, a été respectée dans le mélange.

Y a-t-il formation d'un complexe inactif par liaison de la pepsine et de la substance empêchante, en un mot, cette dernière peut-elle être assimilée à un anticorps venant saturer la pepsine comme l'antitoxine sature la toxine ? En vérité, rien ne permet de la considérer comme un anticorps au sens strict du mot. Elle en diffère d'abord par sa résistance si marquée à la chaleur. Il est vrai qu'on pourrait objecter que l'antigluténase de POLLAK, le pseudo-antilab de KORSCHUN, l'antiuréase de MOLL, résistent aussi à l'ébullition. Mais sont-ce là de vrais anticorps ? Rien n'est moins démontré ; aucun des anticorps dont la nature est bien établie ne supporte l'ébullition. La dialyse assez rapide de la substance empêchante vient encore accuser les différences qu'elle présente avec les anticorps. Enfin, à moins d'admettre une liaison très lâche et très facilement dissociable de la

substance avec le ferment, ce dernier détruisant la portion de l'anticorps libérée par la dissociation, on ne voit pas comment expliquer avec l'hypothèse d'un véritable anticorps les progrès continus de la digestion de l'albumine aboutissant finalement à sa dissolution totale. S'il s'agissait d'un anticorps, la digestion serait arrêtée complètement, au moins pour un temps. D'autre part, un anticorps ajouté en quantité suffisante arriverait à saturer complètement le ferment. Or, jamais dans nos expériences nous n'avons pu, même par l'adjonction de quantités considérables de substance empêchante, parvenir à entraver complètement le processus digestif. La protection n'est ni illimitée, ni complète. La substance empêchante n'agit donc pas sur le ferment, ni pour le détruire, ni pour se lier à lui et paralyser ainsi son action.

Il faut donc admettre que la substance empêchante n'agit qu'en influençant le processus de fermentation produit par l'enzyme et nous retrouvons là une analogie de plus avec la substance empêchante du suc gastrique artificiel. Son action tiendrait soit purement et simplement à sa seule présence, comme pourrait agir le chlorure de sodium par exemple à une concentration suffisante, soit à ce qu'elle se comporte comme un catalyseur négatif, mais cette dernière hypothèse est peu vraisemblable, eu égard à l'affaiblissement rapide produit par la dilution sur l'action empêchante. Les catalyseurs agissant à l'état de traces, on ne comprendrait pas comment la simple dilution avec deux ou trois volumes d'eau pourrait abaisser si fortement l'intensité de l'empêchement (1).

(1) Tout récemment, DEZANI a tenté d'élucider le mécanisme du processus d'empêchement. Opérant sur des extraits autolytiques de mucus de porc, il a

*
* *

Signification physio-pathologique de la substance empêchante

La signification physiologique de la substance empêchante contenue dans la muqueuse gastrique reste très obscure. Des expériences *in vitro*, les auteurs qui se sont occupés de la question de l'antipepsine de l'estomac ont déduit qu'elle devait jouer aussi *in vivo*, un rôle important en protégeant normalement la muqueuse contre l'autodigestion par le suc gastrique. D'après GENSEL, la substance antipeptique serait répartie dans toute l'épaisseur de la paroi stomacale, aussi bien chez le porc que chez le chien. La couche épithéliale en renferme le plus, la musculo-séreuse, le moins. La muqueuse sécréterait à la fois la pepsine et la substance empêchante. Malheureusement, jusqu'ici aucune expérience directe n'a été tentée pour démontrer le bien-fondé de cette hypothèse. Nous sommes forcés de nous contenter des résultats obtenus

observé que ces extraits doués d'action antipeptique forte, plus manifeste après ébullition, donnaient à la neutralisation par la soude un précipité formé en partie de mucine, possédant le pouvoir empêchant et dont les cendres sont constituées en grande partie ($\frac{1}{4}$) par du phosphate tricalcique. Celui-ci, n'a par lui-même aucun pouvoir antipeptique au taux (0,6‰) où il se trouve dans les extraits, mais après son élimination par dialyse, ces derniers perdent leur action empêchante qui reparait après addition du sel dans la proportion antérieure (0,6‰), à condition que la dialyse ait été suffisamment prolongée (4 à 6 jours). Il y aurait donc une sorte d'équilibre entre l'antipepsine et le phosphate de calcium ; une fois cet équilibre rompu, par excès ou par défaut de ce sel, l'antipepsine n'agirait plus. Le phosphate des extraits aurait donc une fonction analogue aux *co-ferments*, mais comme on ne peut attribuer à une substance thermostable une nature enzymatique, DEZANI admet que l'antipepsine est une substance capable de former avec le phosphate calcique un composé labile, dissociable par simple dialyse et pouvant se reformer à la suite de l'adjonction de nouvelles quantités de ce sel dans les proportions existant avant la dialyse.

in vitro ; nous nous proposons de tenter dans la suite sur des chiens à estomac séquestré des expériences destinées à montrer quelle influence peut avoir sur la digestion intra-stomacale des albuminoïdes la substance empêchante que nous ont révélée nos expériences *in vitro*.

Au point de vue pathologique, il était naturel d'incriminer le défaut de substance empêchante dans la genèse de l'ulcère rond. WEINLAND l'avait fait à propos de son antipepsine thermolabile, GOULEVITCH reprend cette hypothèse pour l'antipepsine thermostable. Il a extrait la substance empêchante d'une série de douze muqueuses humaines normales ou pathologiques et l'a essayée en présence de cylindres de fibrine et de solution digestive active. De ces recherches, il se dégage que la muqueuse contient des quantités importantes de substance empêchante chez les sujets morts d'autres affections que de gastropathies (pneumonie, broncho-pneumonie, tuberculose, appendicite, artériosclérose). Dans le cancer de l'estomac, la teneur en substance empêchante est augmentée ; par contre, dans l'ulcère elle est diminuée. Ces données sont intéressantes ; malheureusement, pour affirmer l'abaissement du taux de la substance empêchante dans la muqueuse des ulcéreux, GOULEVITCH ne s'appuie que sur un unique cas, et encore s'agit-il d'un ulcère cicatrisé chez un malade mort de néphrite chronique ! Vraiment, on ne peut baser sur un seul fait de cette nature des conclusions pathogéniques aussi importantes ; il en résulte que cette étude du rôle pathologique du défaut de substance empêchante est à reprendre sur de nouveaux cas, ils nous ont fait jusqu'à présent défaut, les autopsies d'ulcéreux n'étant pas chose commune.

*
*
*

Nous pouvons conclure ainsi :

1° Il existe dans la muqueuse gastrique du porc une substance qui a la propriété d'entraver fortement l'action de la pepsine en solution acide.

2° Cette substance s'extraît par macération de la muqueuse dans l'acide acétique très dilué. L'extrait aqueux simple préparé à froid ne possède qu'une action minime.

3° La muqueuse à jeun et la muqueuse en pleine activité sécrétoire contiennent cette substance empêchante en quantités sensiblement égales.

4° Cette substance est essentiellement thermostable et même coctostable, cependant il nous a semblé qu'une ébullition très prolongée et surtout en solution acide lui enlevait une certaine partie de sa force antipeptique.

5° La dilution lui fait perdre une grande partie de cette force.

6° Cette substance agit tant sur la rapidité d'action de la pepsine que sur son intensité.

7° Elle n'est précipitée des extraits que très incomplètement par l'alcool fort et le sulfate d'ammoniaque. Le précipité déterminé par l'alcool à 85° possède cependant un certain pouvoir antipeptique.

8° Ce pouvoir ne peut être attribué aux sels de l'extrait. Il appartient donc à une substance organique. Les liquides, débarrassés des albuminoïdes coagulables par la chaleur, des corps organiques et inorganiques précipitables par l'alcool, donnent encore la réaction du biuret. Le sulfate d'ammoniaque à saturation n'y produit plus

qu'un faible louche. L'action d'arrêt des albumoses ne peut donc être invoquée comme facteur de l'empêchement constaté. Quant aux autres produits de la digestion peptique, leur action est si difficile à dissocier de celle de la substance empêchante qu'il est impossible de savoir quelle part leur revient dans le processus inhibiteur. En tout cas, elle paraît être bien minime. Enfin, la substance empêchante ne peut être identifiée avec le mucus dont elle ne fournit aucune des réactions. Sa nature intime reste inconnue ; ce n'est pas un ferment, ce n'est probablement pas un protéique, ni une albumose, ni un sel inorganique.

9° Son action est notablement affaiblie par la dialyse.

10° Elle a les caractères de l'antipepsine de DANILEVSKY et de GENSEL. Elle paraît identique à la substance empêchante mise en évidence par nous dans le suc gastrique artificiel et très voisine de celle étudiée par BLUM et FULD dans le suc gastrique naturel. Elle n'a aucun rapport avec l'antipepsine de WEINLAND.

11° La substance empêchante agit en influençant le processus de fermentation produit par la pepsine et non en détruisant cette dernière ou en se liant à elle. Elle n'a rien de commun avec un véritable anticorps.

12° Sa signification physiologique est encore mal établie ainsi que son importance pathologique.

CHAPITRE III

L'ANTIPEPSINE ET LA RÉSISTANCE DE L'ESTOMAC IN VIVO

Il est facile de voir que jusqu'ici notre étude donne un médiocre appui à la théorie qui explique par la présence d'une substance empêchante la résistance de l'estomac à l'autodigestion. D'expériences *in vitro*, il serait téméraire en effet de tirer des conclusions très fermes pour ce qui se passe *in vivo*. Cette réserve, que n'ont pas toujours gardée ceux qui ont étudié l'antipepsine, est bien justifiée, si on considère le grand nombre des corps capables d'influencer la digestion peptique *in vitro*. Le simple chlorure de sodium, à faible concentration, entrave dans une forte proportion le processus digestif ; de même les phosphates, les hydrates de carbone et une foule d'autres substances (vin, alcool, etc.) qui, cependant, dans la digestion gastrique de l'animal vivant, ne semblent intervenir que dans une bien faible mesure. Il est donc bien hasardeux de transporter *in vivo* les actions d'arrêt exercées par ces substances *in vitro*.

Aussi a-t-on cherché par l'expérimentation sur les animaux à démontrer le rôle que joue l'antipepsine. KATZENSTEIN, qui a contribué plus que tout autre à répandre la théorie de l'antipepsine, a imaginé en 1908 une série

d'expériences qui, par leurs résultats d'apparence décisive, impressionnèrent vivement les esprits et contribuèrent à faire admettre par beaucoup l'existence d'une antipepsine dans la muqueuse gastrique.

La façon dont se comportent respectivement divers organes et l'estomac lui-même vis-à-vis du suc gastrique fournit la preuve, pour KATZENSTEIN, qu'il y a dans la muqueuse gastrique un anticorps spécifique dirigé contre l'action chlorhydro-peptique.

La discordance entre les résultats obtenus par KATZENSTEIN et les nôtres rend nécessaire une description un peu détaillée des expériences de cet auteur. Il étudie d'abord le sort de l'intestin en présence du suc gastrique. Dans une première série d'expériences, il met la paroi muqueuse du jéjunum au contact de la sécrétion gastrique ; quatre essais se terminent par la mort des chiens, due à une péritonite aiguë ; à l'autopsie, il trouve « digéré » le segment greffé. L'auteur fait cependant une certaine réserve, le fragment intestinal était peut-être mal nourri par suite du tiraillement du pédicule mésentérique et cette circonstance pourrait être invoquée pour expliquer le peu de résistance à la digestion de la greffe intestinale.

Aussi l'auteur expérimente-t-il désormais avec la paroi séreuse de l'intestin. Qu'il plante dans l'estomac une anse jéjunale fermée, pliée en canons de fusil (une expérience) ou qu'il se contente de mettre seulement la moitié ou le tiers de la circonférence (deux expériences) de la séreuse intestinale au contact du suc gastrique, le résultat est le même : la portion implantée est complètement digérée ; il se forme une gastro-entéroanastomose

comprenant toute la paroi mise en contact avec le suc gastrique. Par contre, la paroi séreuse du duodénum (une expérience), implantée de la même façon sur l'estomac ouvert, n'est pas attaquée par le suc gastrique.

S'adressant à la rate (deux expériences), KATZENSTEIN, après avoir introduit la moitié ou le tiers de l'organe dans l'estomac, trouve au bout de douze jours ou de trois mois une digestion complète de la portion implantée. Au contraire, un lambeau bien vascularisé de paroi gastrique introduit dans l'estomac (une expérience) résiste parfaitement à la digestion.

De ces expériences, l'auteur déduit qu'un tissu vivant, bien nourri, (jéjunum, rate) est digéré par le suc gastrique dans l'estomac même de l'animal et que seuls, les tissus producteurs de suc gastrique (estomac) ou baignés par lui de façon prolongée (duodénum) peuvent résister à son action protéolytique par un processus d'adaptation, basé sur la présence d'un antiferment spécifique dans la paroi stomacale ou duodénale, le manque d'antiferment permettant la digestion de la paroi, d'où l'ulcère dont la chronicité relève du défaut d'antipepsine. Dans une communication récente (1911), l'auteur dit même avoir pu déterminer des ulcères typiques chez les chiens en abaissant le taux de l'antipepsine gastrique ou sanguine, sans d'ailleurs indiquer par quel moyen il y arrive.

Cette résistance spécifique n'est d'ailleurs pas liée à la vie des cellules, la muqueuse morte renferme encore de l'antiferment, s'opposant à l'action du suc gastrique. KATZENSTEIN prétend le montrer de la façon suivante : il ajoute à une série de verres contenant du suc gastrique

des fragments de muqueuse d'estomac, d'intestin grêle, de gros intestin et des tubes de METT. Au bout de 24 heures, alors que l'albumine de ces tubes est presque complètement digérée dans les verres renfermant l'intestin grêle ou le gros intestin, elle est à peine attaquée dans le verre où est placée la muqueuse gastrique (1).

WULLSTEIN fit les mêmes constatations que KATZENSTEIN en essayant de compléter la pyloroplastie de MIKULICZ par suture d'une anse intestinale non ouverte introduite dans la section pylorique. L'anse suturée dans la lumière gastrique était digérée en peu de jours. Ce chirurgien a même proposé d'utiliser cette autodigestion pour faire la gastro-entéroanastomose sans ouverture de l'intestin et même sans ouverture de l'estomac, en cautérisant simplement la face profonde de la muqueuse gastrique mise à découvert et en y suturant l'anse anastomosée : l'autodigestion ferait le reste.

KATHE répéta les expériences de KATZENSTEIN, mais,

(1) Nous avons répété plusieurs fois cette expérience et toujours nous avons constaté au contraire une digestion plus avancée dans le tube où était placée la muqueuse gastrique, ce qui ne saurait guère surprendre quand on songe à la pepsine qui y est renfermée. Nous avons utilisé du suc gastrique naturel ou artificiel d'acidité normale, pour éviter l'objection que l'hyperacidité aurait pu nuire à l'antipepsine. Nos fragments de muqueuse isolée avaient exactement les mêmes dimensions et provenaient de chiens.

Voici les résultats d'une de nos expériences à ce sujet :

MUQUEUSE DE :	SUC GASTRIQUE ARTIFICIEL	SÉRUM COAGULÉ	
		Mm digérés à 37° en :	
		12 h.	24 h.
Estomac.	10 cc	3mm1	6mm3
Intestin grêle.	10	1 »	1,2
Gros intestin.	10	1,2	1,4
Témoin.	10	9	16

pensant qu'en dehors des phénomènes digestifs invoqués par l'auteur précédent, on pouvait supposer un trouble circulatoire apporté par la suture, d'où des troubles nutritifs et des thromboses pouvant donner lieu au sphacèle, il eut le soin de pratiquer un examen microscopique de ses pièces. Ses expériences sur la paroi intestinale suturée sur une brèche gastrique, montrent dans les premiers jours une digestion superficielle des couches externes, sans aucune thrombose des vaisseaux importants de l'intestin ; au bout de 7 jours, la paroi de l'intestin a complètement disparu. Avec la rate, KATHE constate déjà, 33 heures après l'opération, une altération microscopique de la capsule, qui était infiltrée de leucocytes ; au 7^e jour, la nécrose s'est étendue aux couches profondes du parenchyme ; au 21^e jour, la capsule de la rate est complètement détruite ainsi qu'une notable portion du tissu splénique, des vaisseaux importants sont ouverts et l'estomac renferme du sang noir ; sur les coupes on ne rencontre aucune thrombose ayant pu déterminer un affaiblissement vital du parenchyme de la rate.

Aussi KATHE conclut-il avec KATZENSTEIN que *le tissu vivant, non lésé dans sa vitalité, ne peut résister à l'action du suc gastrique*. La protection de l'estomac et du duodénum est due à des antiferments abondant dans les tissus exposés spécialement à l'action des ferments et surtout dans l'épithélium qui peut se régénérer et proliférer en présence du suc gastrique, tandis que succombent des tissus dépourvus de ces antiferments spécifiques, sans qu'on puisse invoquer de troubles vasculaires favorisants.

Ces résultats apportaient un appui considérable à la

théorie de l'antipepsine et ils contribuèrent beaucoup à la faire accepter. Cependant, en approfondissant la question, nous avons été frappé de certaines contradictions qu'ils offraient avec des faits cliniques et expérimentaux déjà connus.

Comment expliquer, par exemple, la résistance de la paroi muqueuse de l'intestin après la gastro-entérostomie, surtout lorsqu'on la fait suivre d'une entéroanastomose complémentaire (BRAUN), la portion d'intestin abouchée à l'estomac se trouvant alors bien plus privée du bénéfice du passage du suc intestinal alcalin que dans la gastro-entéroanastomose simple. L'ulcère peptique n'est cependant pas plus fréquent avec le procédé de BRAUN.

D'autre part, certains chirurgiens comme BENNETT (1), BRAUN (2), ayant à combler de larges perforations d'ulcère gastrique, utilisèrent l'épiploon sans qu'il y eût digestion ultérieure de ce dernier. TIETZE, ZILLOCCI, LOEWY, ENDERLEN, ont montré expérimentalement que la greffe épiploïque sur des brèches gastriques en permettait l'occlusion parfaite et permanente.

En ce qui concerne la rate, VIOLA et GASPARDI avaient, dès 1889, introduit cet organe entier dans la cavité de l'estomac du chien. La plus grande survie fut de 64 heures et la rate fut à l'autopsie toujours trouvée intacte, sauf dans un cas où s'étaient produites des hémorragies et où l'organe anémique montra une perte

(1) BENNETT, W. A case of perforating gastric ulcer, in which the opening was closed by means of an omental plug. *Lancet* 1896, **2**, 310.

(2) BRAUN, H. Über den Verschluss eines perforierten Magengeschwürs durch Netz. *Centralbl. f. Chir.*, 1897, **24**, 739.

de substance superficielle. Par contre, lorsque les vaisseaux spléniques étaient liés, la rate était vite réduite en une petite masse pulpeuse, noirâtre.

En 1894, CONTEJEAN avait recherché la résistance de la paroi intestinale à la digestion gastrique. L'introduction du duodénum fermé jusqu'à son insertion mésentérique dans l'estomac, n'est suivie au bout de 42 jours d'aucune perforation, il n'existe qu'une simple desquamation de la portion de séreuse baignée par le suc gastrique et un début d'ulcération en un point limité. Dans une seconde expérience sur le duodénum, la mort survint 9 jours après l'opération, l'anse était largement perforée à son point de pénétration dans l'estomac. Enfin, dans une dernière expérience, le chien, sacrifié au bout de 37 jours, ne portait sur l'anse incluse que quatre petites perforations alignées dans le sens de la longueur. CONTEJEAN conclut de ses expériences que l'intestin est capable d'opposer une longue résistance au suc gastrique, la circulation balayant les ferments digestifs à mesure qu'ils pénètrent dans les tissus ; mais cette protection n'est pas indéfinie, au bout d'un temps plus ou moins long, l'organe est attaqué et l'autodigestion n'est définitivement enrayée que lorsqu'un travail de cicatrisation a recouvert d'épithélium les parties exposées au suc gastrique. CONTEJEAN adopte donc une théorie mixte pour expliquer cette absence d'autodigestion : il allie la théorie circulatoire de GAGLIO à celle de la résistance épithéliale.

Tous ces faits ne s'accordent guère avec l'opinion de KATZENSTEIN, de WULLSTEIN et de KATHE. Leur valeur, toutefois est inégale. On pourrait, par exemple, objecter

aux expériences de VIOLA et GASPARDI sur la rate que leurs chiens, morts rapidement de péritonite aiguë, n'ont pu effectuer de digestions actives et que l'intégrité de la rate n'est guère surprenante dans ces conditions. D'autre part, les expériences de CONTEJEAN, au nombre très restreint de trois, se contredisent un peu mutuellement et leur signification n'est pas très claire.

Pensant que toutes ces divergences pouvaient s'expliquer par quelques circonstances ayant échappé aux auteurs précédents, nous avons repris ces expériences dont l'intérêt au point de vue de la résistance biologique des divers tissus à la digestion peptique ne saurait échapper.

Pendant nos recherches commencées depuis le dernier trimestre de 1910, des essais analogues, dont nous n'avons eu connaissance que récemment, étaient entrepris en Allemagne par HORTZ, en Italie par RUSCA et par FIORI. Leurs résultats, dans leur ensemble, concordent avec les nôtres et s'opposent à ceux de KATZENSTEIN et de KATHE.

RECHERCHES PERSONNELLES

Conduite générale des expériences

Au nombre de vingt-sept, elles furent exécutées chez vingt-deux chiens adultes, de taille moyenne. Parfois le même animal servit simultanément ou consécutivement à deux expériences.

Les chiens, à jeun depuis 24 heures, étaient anesthésiés à l'atropomorphine en injection sous-cutanée, rarement une chloroformisation complémentaire fut nécessaire. La désinfection de la peau fut

assurée par la teinture d'iode. Nous avons toujours opéré avec les plus grandes précautions d'asepsie. Les sutures entre l'estomac et les divers organes furent faites à l'aiguille de couturière chargée de fil de lin n° 200. Fermeture de l'abdomen par suture en trois plans. Pansement ouaté, maintenu soigneusement avec des bandes de tarlatane imbibées d'empois d'amidon.

Après l'opération, l'animal restait 24 heures à jeun, puis on lui donnait de l'eau, du lait, et enfin, au bout de quelques jours, une alimentation mixte. Les suites opératoires furent généralement bonnes.

Après un temps plus ou moins long, l'animal était sacrifié par injection de chloroforme intra-cardiaque. Les pièces prélevées étaient photographiées dans la plupart des cas et des fragments étaient fixés dans le liquide de BOVIN pour l'examen microscopique.

Nous avons cherché dans nos expériences à mettre les divers organes de l'abdomen au contact du suc gastrique. De nombreux essais ont porté sur la résistance de l'intestin, tant séreux que muqueux, d'autres, sur celle de la rate, de l'épiploon, de la vésicule biliaire et de l'estomac lui-même.

Nous tenons à exprimer ici tous nos remerciements à notre ami le Dr VILLANDRE, dont l'habileté chirurgicale a su mener à bien ces interventions d'une exécution parfois très délicate.

I. — EXPÉRIENCES SUR LA RÉSISTANCE DU JÉJUNO-ILÉON

A. -- Résistance de la muqueuse jéjuno-iléale au suc gastrique

Peu encouragé par les résultats de KATZENSTEIN, qui n'aboutit dans ses tentatives de ce genre qu'à des échecs, nous avons mis d'abord la cavité d'une anse exclue en

relation large avec la lumière stomacale, avant d'oser remplacer une portion de la muqueuse gastrique par une plaque de muqueuse intestinale de mêmes dimensions. Cette opération préliminaire constitue donc une gastro-entéroanastomose très large sur une anse exclue et par conséquent mise à l'abri de l'apport du suc intestinal alcalin, qui empêcherait à lui seul, d'après KATZENSTEIN, la digestion de l'intestin.

1° Gastro-entéroanastomose large sur une anse jéjunale exclue.

Exp. I. — Chien mâle de 18 kilogr. (n° 4).

Une anse de 14 centimètres de long, choisie sur la première moitié du jéjunum, paraissant bien vascularisée par une branche directe de l'artère mésentérique supérieure et non par le vaisseau parallèle au bord intestinal, est exclue et ses deux bouts sont fermés par enfouissement au moyen d'une suture en bourse sans écrasement préalable. La continuité intestinale est établie par une anastomose termino-terminale sans bouton. L'anse exclue, devenue très mobile, est portée au contact de la face antérieure de l'estomac, son pédicule vasculaire, bien que passant au devant du grand épiploon, n'est pas tirillé. On pratique alors sur la face antérieure de l'estomac, à partir du pylore, le long de la grande courbure, une gastro-entéroanastomose de 7 centimètres de long, les deux bouts de l'anse restant à l'extérieur de l'estomac.

Les suites opératoires sont bonnes : pas d'hémorragie intestinale, mais réaction positive des selles au réactif de MEYER, 8 jours après l'intervention. L'animal a très bon appétit et au moment où il est sacrifié 40 jours après l'opération, il a engraisé de 2 kilogr.

Autopsie. — Quelques brides péritonéales filamenteuses, très résistantes, s'étendent entre l'estomac et les anses grêles. L'anse exclue est intimement appliquée sur la grande courbure, les deux moignons formant deux saillies peu volumineuses. La vascularisa-

tion de l'anse est parfaite (injection au vermillon). L'estomac ouvert après durcissement préalable, il s'écoule une grande quantité de lait caillé et on aperçoit une sorte de gouttière, constituant un diverticule de la face antérieure de l'estomac, gouttière ouverte au centre, communiquant largement avec la cavité de l'estomac et renfermant du lait caillé ; ses extrémités sont effilées et se terminent en cæcum. La muqueuse intestinale semble absolument normale ; ses villosités sont même exubérantes par places ; cependant, au niveau de la ligne de suture gastro-intestinale, il existe un peu de rougeur et d'injection vasculaire au niveau des fils dont beaucoup sont en voie d'élimination et, par endroits, la muqueuse présente sur le bord de la suture un aspect lisse.

Examen microscopique. — Un fragment, prélevé en dehors de la ligne de suture, montre une muqueuse intacte ; villosités et glandes sont conservées. Les noyaux de l'épithélium sont bien colorés. Dans la sous-muqueuse, infiltration modérée de leucocytes en certains points.

Au niveau des points où macroscopiquement la muqueuse intestinale semble abrasée, on constate la chute des villosités qui sont remplacées par un épithélium cylindrique bas et un envahissement de la sous-muqueuse par de nombreux globules blancs formant un tissu de granulation où apparaissent des fibres conjonctives.

Ainsi, *la muqueuse intestinale, baignée par le suc gastrique pendant 40 jours ne montre, sauf aux points où le surjet l'a enserrée, aucune trace de digestion.* Cependant, on pourrait objecter que le cul-de-sac formé par l'anse greffée sur l'estomac n'est qu'incomplètement exposé à l'action chlorhydro-peptique et que le suc alcalin qu'elle sécrète peut neutraliser le pouvoir du suc gastrique. Les expériences suivantes permettent de rejeter cette hypothèse.

2° Réparation d'une brèche gastrique par un segment de muqueuse jéjuno-iléale.

Cette opération constitue un véritable « rapiècement » de l'estomac.

On choisit une anse bien vascularisée et on en sectionne une longueur de 6 centimètres après ligature des vaisseaux parallèles à l'intestin, puis on prolonge la section sur le mésentère, de façon à bien la libérer. Ce segment d'anse est ouvert le long du bord opposé à l'insertion mésentérique, puis on le place momentanément dans une compresse et on pratique une anastomose pour rétablir la continuité intestinale. Sur la face postérieure de l'estomac, on taille un rectangle d'environ 5×4 centimètres, aux dépens de la totalité des parois. La section des tuniques ne s'accompagne pas d'hémorragie notable, d'ailleurs, pour éviter une trop grosse perte de sang, on a soin de découper successivement chacun des côtés du rectangle et on suture le bord correspondant formé par l'anse intestinale étalée. Pendant toute la durée de l'opération, cette dernière reste bien irriguée, si on prend garde à ne pas tirailler le pédicule vasculaire ; quand ce dernier est comprimé, la muqueuse se cyanose, la couleur rosée reparait dès que l'obstacle est levé. On fait alors une suture muco-muqueuse qu'on recouvre ensuite d'une suture séro-séreuse. Malgré l'assertion de KATZENSTEIN, d'après lequel le poids de l'intestin détermine des troubles vasculaires susceptibles d'amener la gangrène de l'anse greffée, nous n'avons pas jugé opportun de fixer à l'estomac l'intestin que nous avons toujours abandonné librement dans l'abdomen.

Cette intervention a été pratiquée sur six chiens. Trois moururent des suites de l'opération par péritonite aiguë, mais dans aucun de ces cas, la muqueuse greffée ne fut trouvée gangrénée ou même légèrement modifiée. Un vice de technique dans l'entéro-anastomose termino-terminale était seul responsable de la péritonite ; des

fausses membranes purulentes entouraient une perforation de cette anastomose, perforation que dans un cas nous avons pu prévoir à la fin de l'opération par suite de la couleur violacée et de l'œdème d'un des bouts intestinaux. Si nous insistons sur ce point, c'est qu'il met merveilleusement en lumière ce fait que semblent avoir oublié KATZENSTEIN et KATHE, à savoir que le simple trouble vasculaire de la paroi intestinale suffit à amener sa destruction sans l'intervention des sucs digestifs.

Exp. II. — Chien de 30 k. (n° 6).

Mort de péritonite aiguë cinq jours après l'opération ; l'entéro-anastomose avait été faite avec un bouton de Murphy beaucoup trop volumineux qui détermina la perforation et l'ulcération de l'intestin.

Par contre, la greffe, vue de l'extérieur est très belle. Vascularisation bien conservée. L'estomac ouvert, aucun point de la muqueuse ne semble avoir été digéré.

Exp. III. — Chien basset de 15 k. 500 (n° 8).

Mort de péritonite le surlendemain de l'opération par perforation de l'entéro-anastomosé. La muqueuse greffée est d'aspect normal.

Exp. IV. — Chienne de 12 k. (n° 9).

Morte de péritonite trois jours après l'opération. Mêmes constatations que chez le précédent.

Les autres animaux ont survécu et ont été sacrifiés, l'un, six jours, le second, soixante jours après l'intervention. Le troisième a été biopsié au bout de cinq mois.

Exp. V. — Chien mâle de 18 k. (n° 7).

Vomissements peu abondants après l'opération. L'animal se

remet lentement. Il est sacrifié au 6^e jour, une éventration importante s'étant produite.

Autopsie : La greffe, vue de l'extérieur, occlut parfaitement l'estomac, il y a un léger exsudat fibrineux au niveau de la suture. Après cuverture de l'estomac, la muqueuse, couverte d'une couche assez épaisse de mucus, apparaît étalée ; elle forme une surface plane, entourée par les plis de la muqueuse gastrique formant bourrelet autour d'elle ; sa couleur est blanc pâle, tranchant nettement sur celle de l'estomac. Les villosités forment partout le velouté caractéristique. Il y a un peu de rougeur autour des points de suture.

Examen microscopique : Le fragment prélevé au centre de la greffe présente un épithélium en partie bien conservé avec noyaux très colorables, en partie desquamé. Les villosités persistent toutes. Les glandes sont dilatées et remplies de mucus, le chorion de la muqueuse et des villosités est infiltré de nombreux globules blancs.

Le fragment prélevé au niveau de la suture présente au contraire des altérations, surtout marquées au point où le surjet a enserré les tissus : il y a là une encoche profonde s'avancant jusqu'à la sous-muqueuse intestinale, remplie en partie de détritits cellulaires. Le fond de cette dépression est formé par un tissu bourré de globules blancs. On y trouve des vaisseaux très congestionnés, quelques-uns sont thrombosés ; par places, il y a des hémorragies interstitielles. Le rebord intestinal de la dépression est formé par des villosités dépouillées de leur épithélium et en partie détruites. Beaucoup de noyaux sont peu colorés. Le versant gastrique est lésé, lui-aussi, l'épithélium manque par places, en d'autres, il est très mal coloré ainsi que le chorion, tandis que des glandes gastriques part une rangée de cellules épithéliales basses qui s'avancent pour recouvrir le fond de la dépression.

On ne peut parler ici de digestion de la muqueuse intestinale, les lésions qu'on note au niveau de la ligne de suture et qui portent aussi bien sur l'estomac que sur l'intestin sont manifestement conditionnées par les troubles vasculaires apportés par le surjet.

Exp. VI. — Chien mâle de 15 k. (n° 11).

Très bonnes suites opératoires, dès le 3^e jour l'animal saute de sa cage et joue. Son appétit renaît très vite, et il engraisse rapidement. Sacrifice au 60^e jour.

Autopsie : Estomac de dimensions normales, les vaisseaux du pédicule battent encore à l'ouverture de l'abdomen, le tractus mésentérique est chargé d'une graisse abondante. Sur l'estomac, on devine difficilement à la vue la place de la greffe, mais à la palpation on sent un épaississement au niveau de la suture. L'estomac est rempli de débris alimentaires, le liquide a une acidité totale de 3.65 ‰, l'HCl est présent. La muqueuse de la greffe de couleur gris pâle, a ses villosités parfaitement conservées. Quelques fils sont encore en voie d'élimination. Tout autour de la pièce intestinale, la muqueuse gastrique forme un bourrelet à plis profonds.

Examen microscopique : L'épithélium revêt partout les villosités, il est absolument normal dans toute la zone centrale de la muqueuse. La partie périphérique est maintenant couverte partout d'épithélium cylindrique assez bas au niveau de la zone de passage entre l'estomac et l'intestin. Au-dessous, s'étend une couche épaisse de tissu conjonctif fibrillaire assez riche en cellules, où l'on voit quelques grosses dilatations glandulaires d'aspect kystique. Il semble y avoir là une régénération glandulaire exagérée, les noyaux en karyokinèse n'y sont pas rares.

Exp. VII et VIII. — Chien griffon de 14 k. (n° 14).

Très bonnes suites opératoires.

Cinq mois et six jours après la première intervention, on laparotomise à nouveau l'animal : on ne constate plus sur la surface externe de l'estomac qu'une mince ligne cicatricielle blanchâtre, à laquelle aboutit le pédicule vasculaire animé de battements. Gastrotomie de 6 cent. On retourne l'estomac et on aperçoit facilement la muqueuse intestinale qui a toutes les apparences d'une muqueuse normale. On résèque alors au milieu de la greffe un carré de muqueuse d'un centimètre de côté avec sa sous-muqueuse, on le fixe immédiatement au liquide de BOUIN. Puis, on racle la muscu-

leuse : la paroi intestinale restante est si mince qu'elle est devenue translucide. Cette opération dont nous indiquons plus loin les résultats a été faite dans le but d'étudier d'une part la résistance de la paroi musculo-séreuse au suc gastrique, d'autre part le processus éventuel de réaction de la muqueuse intestinale périphérique.

Examen microscopique de la muqueuse biopsiée. — La muqueuse intestinale, prélevée au bout de cinq mois de contact avec le suc gastrique, pourrait être donnée comme un superbe exemplaire de muqueuse normale. Les moindres détails de structure sont parfaitement conservés. Il ne manque pas une cellule épithéliale et le plateau cuticulaire est remarquablement net. Le chorion présente l'aspect habituel.

L'animal, qui a subi la résection de la muqueuse, de la sous-muqueuse et d'une partie de la musculuse, se rétablit parfaitement. Aucun symptôme péritonéal malgré la minceur de la paroi. Absence de selles sanglantes, aucune perte de poids. 30 jours après cette seconde intervention, le chien est sacrifié.

Autopsie : Le segment intestinal qui a fourni la greffe est situé à 25 cent. de la valvule iléo-cœcale. A l'examen, on ne reconnaît la pièce intestinale que par une légère saillie rectangulaire. L'estomac contient un peu de liquide acide ($A = 1.67 \text{ ‰}$, $H = 0$). La greffe, de forme ovale, mesure 4×3 cent. à l'état de moyenne tension. Avec la plus grande difficulté, on retrouve le siège de la perte de substance opératoire. Partout les villosités sont normales, en ce point seulement, elles paraissent plus courtes. La muqueuse est donc reconstituée, ce qu'une coupe passant par ce point permet de constater nettement.

Examen microscopique : Au niveau de la perte de substance opératoire, les villosités ont une hauteur moindre que la normale. Elles sont plus larges, et, en certains points, elles sont remplacées par un épithélium bas qui commence à envoyer des culs-de-sac dans le tissu conjonctif sous-jacent.

Ces expériences avec la muqueuse jéjuno-iléale greffée sur une brèche gastrique montrent à l'évidence que

jamais il n'y eut de digestion de l'intestin malgré le contact intime et prolongé (cinq mois, exp. VIII) avec le suc gastrique, qu'en outre, malgré les conditions du milieu, la musculo-séreuse dépouillée de sa muqueuse n'est pas attaquée, et que la muqueuse se régénère assez rapidement, tendant même à récupérer sa morphologie primitive. Ces faits ruinent complètement l'opinion de KATZENSTEIN. La muqueuse et la musculature jéjunales vivantes, qui ne sont pas normalement au contact du suc gastrique, ne sont pas digérées par ce suc. FIORI, de son côté, dans une expérience assez analogue, a pu faire les mêmes constatations.

B. — Résistance de la musculo-séreuse jéuno-iléale
au suc gastrique.

L'expérience précédente (VIII) pouvait à la rigueur suffire à démontrer cette résistance, puisque le fond musculo-séreux de la perte de substance créée n'a pas été attaqué. Nous avons tenu cependant à employer la mise en contact direct de la séreuse avec le suc gastrique, étant donné les résultats discordants constatés par CONTEJEAN, KATZENSTEIN et KATHE. Rappelons que ces divers auteurs ne suivaient pas une technique identique : CONTEJEAN introduit toute la circonférence d'une anse dans l'estomac, la seule insertion mésentérique restant au dehors, fixée par un surjet ; KATZENSTEIN insère soit une anse presque entière repliée en canons de fusil, soit une portion de la circonférence, suturant aussi par un surjet continu l'estomac à l'intestin. Nous avons rejeté d'emblée l'introduction de l'anse en canons de

fusil qui condamne l'anse à une destruction certaine, par suite des troubles circulatoires sans intervention de phénomènes digestifs : l'intestin se trouve alors en effet dans les conditions d'une anse herniée dans un orifice dont les parois très musculaires seraient susceptibles d'une contraction puissante ; on sait la nécrose rapide des parois dans les étranglements serrés. Nous avons donc employé la technique suivante :

Ouverture de l'estomac longue de 6 cm. à la partie moyenne de la face antérieure ou postérieure. Une anse jéjunale est introduite dans l'incision gastrique dont les bords sont suturés par un surjet continu à la paroi de l'anse non ouverte, de sorte que la moitié ou le tiers de la circonférence de l'intestin se trouve dans la lumière de l'estomac. La suture est faite en deux plans, muco-séreux et séro-séreux, ce dernier est effectué de façon à intéresser le moins possible les vaisseaux sous-péritonéaux de l'intestin.

Exp. IX. — (Chien mâle (n° 1).

Efforts de vomissements à la suite de l'opération, l'animal se rétablit difficilement, cependant, il mange bien. Sacrifice au 9^e jour.

Autopsie : L'anse intestinale fait une faible saillie dans la lumière de l'estomac qui forme autour d'elle un gros bourrelet sillonné de plis radiés. La portion d'intestin visible dans l'estomac est notablement moins grande qu'à l'opération. La séreuse couverte d'une épaisse couche de mucus est intacte dans toute son étendue, sauf au point le plus central où se trouve une légère érosion lenticulaire.

Examen microscopique : L'endothélium a complètement disparu. La musculuse subsiste partout, elle est très infiltrée de cellules migratrices et recouverte d'un enduit fibrineux contenant de nombreuses cellules inflammatoires.

Exp. X. — Chien de 22 k. (n° 15).

La demi-circonférence d'une anse jéjunale fermée est incluse dans l'estomac. L'animal présente bientôt des symptômes de maladie générale (écoulement nasal abondant, anoréxie complète) et meurt dix-sept jours après l'intervention. A noter une hémorragie intestinale six jours après l'opération.

Autopsie : Aucune trace de péritonite, l'anse incluse prise à 50 cm. du pylore, présente sur les branches afférente et efférente des zones translucides au nombre d'une dizaine, des dimensions d'une pièce de cinquante centimes, paraissant correspondre à des ulcérations de la muqueuse intestinale. L'estomac est plein d'un liquide hémorragique, marc de café, sans débris alimentaires. Une large anastomose, comprenant toute la paroi intestinale implantée, s'est faite entre l'estomac et l'intestin. Ses bords sont complètement recouverts par les muqueuses gastrique et intestinale soudées l'une à l'autre, et ils présentent une vive injection vasculaire. Sur les branches afférente et efférente de l'anse greffée, ulcérations de la muqueuse comme taillées à l'emporte-pièce. Malheureusement, il est impossible de savoir si elles résultent d'une autodigestion ou d'une infection, car l'animal présente en même temps une broncho-pneumonie gauche avec adénopathie médiastine suppurée. On ne doit donc retenir de ce cas que la *destruction de la paroi intestinale greffée, 17 jours après l'opération.*

Exp. XI. — Chien mâle de 14 k. (n° 5).

— Voir l'expérience XIV. Sacrifié au 50^e jour : *destruction complète de la paroi de l'anse incluse.*

Exp. XII. — Chien de 9 k. 500 (n° 12).

— Voir l'expérience XV. Sacrifié au bout de trois mois : *destruction complète de la paroi de l'anse incluse.*

Ainsi, trois expériences se sont terminées par la destruction de l'anse, tandis que dans un cas, on ne relève qu'une légère érosion centrale. Le résultat de cette der-

nière expérience n'était guère en faveur d'une destruction par action digestive, beaucoup trop tardive pour pouvoir être admise, le chien ayant déjà accompli plusieurs digestions. Il permettait au contraire de se demander si, dans ces lésions, le rôle prépondérant n'était pas joué par les troubles circulatoires qui peuvent dépendre soit de la suture en surjet, soit de la contraction musculaire de l'estomac autour de l'anse incluse.

Pour nous rendre compte de l'influence du trouble circulatoire apporté par le surjet, nous avons fait l'expérience suivante :

Exp. XIII. — Chien fox-terrier de 9 k. 200 (n° 18).

Dans la technique habituelle, on substitue au sujet en couronne des points séparés, au nombre de trois, muco-séreux, pour chaque lèvre de l'incision gastrique ; on les recouvre par un nombre égal de points séro-séreux. L'animal donne des signes de souffrance pendant une dizaine de jours et mange très peu. Puis il se rétablit. Sacrifice le 28^e jour.

Autopsie : Toute la portion de l'anse en contact avec le suc gastrique est détruite, les deux muqueuses, stomacale et intestinale, se rejoignent, formant un bourrelet rouge sombre, laissant au centre un petit orifice par où passe un ténia.

Il semble donc qu'on ne puisse rendre la suture circulaire responsable de la nécrose intestinale. Quel peut être dans ce processus le rôle de la contraction musculaire de l'estomac, que nous savons être assez énergique pour rapprocher presque instantanément jusqu'au contact les bords d'une abrasion muqueuse des dimensions d'une paume de main ? *A priori*, il paraît considérable. Dans toutes nos autopsies, nous avons noté un bourrelet gastrique plus ou moins épais autour de la greffe et une

très notable diminution de la brèche stomacale que nous avons ménagée à l'anse lors de l'intervention et on pourrait penser que si parfois l'intestin échappe à la nécrose (Exp. IX), c'est par suite de sa position très tangentielle par rapport à la paroi gastrique, celle-ci ne trouvant plus alors la prise suffisante pour l'étreindre. Expérimentalement, nous avons essayé de déterminer de diverses façons le rôle de la contraction gastrique. Il était d'abord indiqué de chercher quelles sont les lésions produites sur une anse incluse à travers la musculeuse gastrique, sous la muqueuse stomacale non incisée, et par conséquent soumise à la seule action musculaire, à l'abri du suc gastrique. C'est ce que nous avons réalisé dans l'expérience suivante :

Exp. XIV. — Chien mâle, 14 k. (n° 5).

On pratique suivant la technique habituelle une inclusion de la paroi jéjunale dans l'estomac, puis, sur la partie juxta-pylorique de l'organe, on greffe une autre anse jéjunale de la façon suivante : après incision de la paroi gastrique intéressant la séreuse et la musculeuse seules, on décolle la muqueuse sur une large surface et, sous la bourse muqueuse ainsi formée, on insinue l'anse intestinale, puis on la suture de façon que la moitié de sa circonférence soit incluse en arc à l'intérieur de cette bourse dont le collet se trouve formé par la musculeuse gastrique.

L'animal après cette double opération maigrit rapidement ; son appétit, d'abord bon, diminue de plus en plus. Sacrifice au 50^e jour ; le chien ne pèse plus que 8 k. 700.

Autopsie : Bien que l'animal fût à jeun depuis 24 heures, son estomac est volumineux. Le duodénum et l'anse afférente à la première greffe (greffe dans l'estomac ouvert) sont très dilatés et leurs parois très hypertrophiées. Au-delà, l'intestin redevient normal de calibre jusqu'à la deuxième inclusion (inclusion sous-muqueuse). La longueur de l'intestin est très réduite.

A l'ouverture de l'estomac, il s'écoule un liquide très abondant, contenant des débris d'aliments ingérés depuis longtemps. Il existe un large orifice de communication entre l'estomac et l'intestin au niveau de la première greffe, mais il est en partie comblé par un éperon intestinal formant valvule à l'embouchure de l'anse afférente et déterminant un *circulus vitiosus*. Au niveau de la greffe sous-muqueuse, la muqueuse gastrique est normale. A la coupe, l'épaisseur de la paroi intestinale paraît diminuée, surtout aux dépens de la couche musculo-séreuse ; sa fusion est intime avec la sous-muqueuse stomacale.

Examen microscopique de la seconde greffe (sous-muqueuse) : La muqueuse intestinale est indemne ; la musculieuse est amincie ; la séreuse n'est plus représentée que par une trainée de cellules rondes avec, par places, quelques dépôts d'hématoïdine. La muqueuse gastrique sus-jacente est normale.

Exp. XV. — Chien de 9 k. 500 (n° 12).

Même intervention. Suites opératoires immédiates très bonnes ; cependant, l'animal commence à maigrir au bout de quelque temps et ne pèse plus que 6 k. quand on le sacrifie après l'opération.

Autopsie : L'anse afférente à la première greffe (intra-gastrique) est très distendue. Après ouverture de l'estomac, on constate la destruction de la partie de l'intestin en contact avec le suc gastrique. L'anse incluse sous la muqueuse présente le même aspect macroscopique et histologique que dans l'expérience précédente.

Ces résultats nous paraissent peu concluants et en discordance avec ceux de FIORI qui, par une technique opératoire semblable, obtient au niveau de l'anse incluse dans la muqueuse gastrique des lésions profondes, amincissement extrême, hémorragies interstitielles, nécrose partielle avec disparition de la musculieuse, exfoliation de la muqueuse intestinale avec menace même de perforation prochaine. Aussi avons-nous essayé de déterminer directement le rôle de la contraction musculaire

stomacale, en soustrayant l'anse fermée mise au contact du suc gastrique à l'action de cette contraction. Dans ce but, nous avons employé d'abord la technique qui a donné le succès à FIORI dans deux expériences, la résection d'un large lambeau de musculature gastrique.

Exp. XVI. — Chien de 17 k. (n° 19).

L'inclusion de l'anse jéjunale dans la paroi est précédée d'une large ablation de la musculature gastrique autour de l'incision stomacale. L'anse est introduite dans la brèche, de sorte qu'elle fasse le moins de saillie possible sous la muqueuse ; sa couche séreuse est suturée à celle de l'estomac par un surjet en couronne. Puis on ouvre l'estomac à quelque distance et on excise le segment de muqueuse gastrique correspondant à la zone intestinale suturée.

Suites opératoires très bonnes. Sacrifice au 16^e jour.

Autopsie : La portion de l'anse baignée par le suc gastrique a complètement disparu et une large communication existe entre l'estomac et l'intestin dont les muqueuses sont complètement soudées. Autour de l'anastomose, il n'y a pas le gros bourrelet gastrique habituel.

Ainsi, malgré l'ablation d'un large segment de musculature gastrique, la paroi de l'anse jéjunale mise au contact du suc gastrique succombe à la destruction, résultat contredisant ceux de FIORI qui, chez deux chiens ayant subi la même intervention et sacrifiés au douzième et au vingtième jour, n'observe aucune lésion notable de la paroi intestinale. Voulant éliminer tout facteur personnel pouvant intervenir dans la technique et troubler ainsi les résultats, voulant, d'autre part, être sûr de mettre l'intestin greffé à l'abri de la contraction musculaire gastrique, nous avons imaginé de fixer de façon immuable sur un cadre de verre la musculo-

séreuse stomacale tendue au maximum et de glisser dans une incision gastrique, faite au centre de ce cadre, une portion de la circonférence d'une anse intestinale soumise à l'action du suc gastrique et soustraite à celle de la contraction musculaire.

Exp. XVII. — Chienne de 11 k. (n° 20).

L'estomac est attiré hors de l'abdomen et étalé sur des compresses. Sur sa face antérieure, on fixe, au moyen d'un surjet au fil de lin dont les points traversent la musculuse, un cadre de verre rectangulaire, constitué par un tube analogue à celui qu'on emploie pour préparer les tubes de MERR et mesurant sept centimètres de long sur quatre de large. Pendant l'exécution du surjet, on a soin de tendre fortement la musculo-séreuse gastrique ; finalement, elle se trouve tendue comme une peau de tambour. On l'incise alors sur une étendue de cinq centimètres. Les lèvres de la plaie s'écartent fortement et la muqueuse vient faire hernie à travers la brèche, on la fend, on en résèque une petite portion et on fixe dans l'ouverture une anse jéjunale fermée qu'on y suture par des points séparés, séro-muqueux et séro-séreux. La musculo-séreuse tendue et devenue solidaire du cadre de verre ne peut plus ainsi exercer aucune contraction comprimant l'anse greffée.

Très bonnes suites opératoires. Vingt jours après l'intervention, l'animal est laparotomisé. Le cadre de verre est complètement recouvert par la séreuse gastrique. L'estomac est ouvert et on constate que la portion d'anse intestinale fixée dans sa lumière a disparu, une large anastomose fait communiquer les deux organes.

Trois mois plus tard, l'animal est sacrifié. Il pèse maintenant 42 k. 500. Le cadre est enfoui profondément à l'intérieur de la paroi gastrique. La cavité du tube est tapissée d'un enduit blanchâtre, facile à dissocier, renfermant des leucocytes et des cocci. L'anastomose gastro-intestinale a gardé le même aspect.

Exp. XVIII. — Chien mâle de 9 k. (n° 21).

Même intervention. Très bonnes suites opératoires. Sacrifié au

bout de 30 jours, l'animal a maigri notablement (poids : 6 k.). Destruction du segment d'intestin inclus comme chez le chien précédent. Cadre entièrement recouvert de séreuse.

Ces deux expériences sont donc venues confirmer la précédente et montrer que *la contraction musculaire gastrique n'est pas le facteur décisif de la destruction de l'anse incluse.*

Il faut chercher ailleurs la raison de la nécrose de l'intestin fermé mis au contact du suc gastrique. Il ne peut, à coup sûr, comme le veulent KATZENSTEIN et KATHE, s'agir d'une digestion par le suc gastrique, les expériences de CONTEJEAN, de HORTZ et de FIORI ne permettent pas de l'admettre, comme d'ailleurs le résultat de nos interventions VIII et IX, où la destruction ne se produisit pas. S'il s'agissait d'un processus de digestion, la disparition de la paroi intestinale devrait être beaucoup plus rapide : CONTEJEAN, après trente-sept jours ne trouva que quatre petites perforations, HORTZ, introduisant une anse entière repliée en canons de fusil dans la lumière gastrique, constate au bout de trois semaines que la plus grande partie est restée indemne, au sommet seulement se trouve une petite perforation et pourtant ce point a dû subir le minimum de contact avec le suc gastrique, alors qu'il était le plus exposé aux troubles circulatoires. FIORI, après avoir greffé le tiers de la circonférence du duodénum sur l'estomac, laparotomise le chien au bout de vingt jours : il trouve une paroi intestinale résistant encore, mais cyanique et œdémateuse. Trois semaines plus tard, le chien est sacrifié : il ne reste plus trace de la paroi duodénale.

Cette expérience que FIORI interprète en faveur de l'influence considérable de la contraction musculaire, montre en réalité, ainsi que les précédentes, combien l'intestin introduit dans la lumière gastrique se trouve placé dans des conditions défavorables. Si la contraction musculaire, cause des troubles circulatoires, peut être invoquée dans certaines expériences et surtout dans l'introduction d'une anse en canons de fusil, nous ne pensons pas, comme nous l'avons déjà dit, qu'elle puisse jouer un rôle de premier ordre. Nous croyons que dans la nécrose de l'anse il intervient des facteurs multiples qui, par leur réunion, contribuent au résultat final. Ce sont les troubles circulatoires déterminés par la suture et peut-être aussi, mais accessoirement, par la contraction gastrique, ce sont aussi les lésions infectieuses de la séreuse provoquées par le contenu gastrique. Qu'on expose la musculuse intestinale dénudée de sa muqueuse ou la séreuse au suc gastrique et les résultats sont tout différents, résistance dans le premier cas (Exp. VIII), destruction presque constante dans le second cas (Exp. X, XI, etc.). Altérations de nutrition et lésions infectieuses, tels sont les facteurs qui expliquent que la séreuse, exposée de plus à l'agression chlorhydro-peptique et aux traumatismes alimentaires, finisse à la longue par succomber. Le suc gastrique ne fait qu'achever une destruction commencée par une nécrose d'origine trophique et inflammatoire : il ne fait que digérer un tissu mort.

Nous avons pensé qu'en ne soumettant pas à la fois à toutes ces causes de destruction la paroi séreuse intestinale, celle-ci se défendrait peut-être mieux et pourrait même résister définitivement. Aussi avons-nous jugé intéressant de faire l'expérience suivante :

Exp. XIX. — Chien de 21 k. (n° 22).

Dans un premier temps, l'estomac est attiré hors de l'abdomen et on pratique sur sa face antérieure une incision de cinq centimètres n'intéressant que la musculo-séreuse. On décolle alors la muqueuse de la musculuse et on insinue entre les deux tuniques un fragment de cristal très mince, de forme elliptique, de cinq centimètres sur trois centimètres et demi. Puis, sur la brèche créée, on coud par un surjet séro-séreux la demi-circonférence d'une anse jéjunale fermée. Le fragment de verre se trouve ainsi interposé entre la muqueuse gastrique et la séreuse intestinale.

Très bonnes suites opératoires : ni hématomé, ni hémorragie intestinale.

Vingt jours après, nouvelle laparotomie. La palpation montre le fragment de verre en place. L'estomac ouvert, on voit que l'une des extrémités du fragment est libre dans la cavité gastrique. Elle ne passe pas à travers une ulcération, mais par une fente linéaire pont les lèvres sont constituées par une muqueuse lisse d'apparence normale. En tirant fortement sur cette extrémité, on parvient à énucléer le fragment. L'exploration à la sonde montre une cavité offrant les mêmes dimensions que celles qu'on lui avait données. Excision de toute la muqueuse gastrique sus-jacente, qui est absolument normale d'aspect et de coloration, mais paraît plus dure à la section. On découvre ainsi la paroi intestinale qui, lisse et rosée, ne présente pas la moindre altération nécrotique. Fermeture de l'estomac.

Dix-sept jours après, nouvelle gastrotomie. La surface séreuse de l'intestin exposée au suc gastrique n'a plus que la grandeur d'une lentille, au lieu de 4×3 cm. La muqueuse stomacale est venue recouvrir la périphérie de la séreuse et forme les bords d'un entonnoir radié dont la paroi intestinale intacte, ayant gardé toute son épaisseur forme le fond.

Ainsi, la paroi séreuse de l'intestin résiste au suc gastrique lorsqu'elle est mise à son contact avec ménagement et que sa circulation normale assurant une bonne nutrition a pu se rétablir.

Mentionnons en terminant cette étude que l'intestin ne se comporte pas de la même façon que l'estomac vis-à-vis d'une anse fermée qu'on y inclut.

Exp. XX. — Chien de 48 k. (n° 13).

Une anse jéjunale est introduite dans une incision de 5 cm. qu'on a pratiquée sur le bord libre d'une anse voisine. Suture muco-séreuse, puis séro-séreuse. Une portion de la paroi séreuse intestinale se trouve ainsi exposée aux sucs digestifs de l'intestin. Malgré l'obstacle créé, la circulation des matières se fait normalement. Sacrifice au bout de 90 jours.

Autopsie : La greffe a été faite à 60 cent. au-dessous du pylore. Aucune sténose de l'anse. La paroi incluse a parfaitement résisté ; elle est couverte par une couche fibrineuse grisâtre très adhérente, dans laquelle sont intriqués de nombreux poils. Dépouillée de cette couche, la paroi apparaît nettement granuleuse.

Examen microscopique : La séreuse intestinale est amincie et remplacée par un tissu de granulation ; la muqueuse de l'anse porteuse de la greffe a proliféré et recouvert la partie périphérique de la séreuse d'un épithélium cubique de néoformation. La couche musculieuse a gardé son épaisseur normale.

L'intestin fermé, greffé sur l'intestin, échappe donc à la nécrose à laquelle il succombe dans la plupart des cas lorsqu'on l'inclut sans ménagements dans l'estomac.

II. — EXPERIENCES SUR LA RÉSISTANCE DE LA RATE

1° *Inclusion complète d'une partie de la rate dans l'estomac.*

Exp. XXI. — Chienne de 18 k. (n° 2).

La rate est divisée en deux portions par une section à l'union du tiers moyen et du tiers inférieur. Ces deux parties sont très bien vascularisées. Leur surface de section est suturée au catgut par une ligature en chaîne. Le tiers inférieur de la rate, très mobile, est

introduit dans une gastrotomie de 7 cm. faite à la face antérieure de l'estomac, le long de la grande courbure. Suture muco-splénique, puis séro-séreuse entre le péritoine de l'estomac et celui du pédicule de la rate, assez lâche pour ne pas étrangler les vaisseaux qui passent ainsi par l'orifice stomacal.

Hémorragies intestinales à plusieurs reprises dans les jours qui suivent l'intervention. Mort 6 jours après l'opération.

Autopsie : L'estomac et l'intestin sont remplis par du sang noir et poisseux. La portion de rate introduite agardé la même longueur mais elle est considérablement amincie ; de couleur gris noirâtre, elle est ramollie. A sa surface qui est corrodée ; on aperçoit plusieurs vaisseaux spléniques importants complètement disséqués, et certains ont leur lumière ouverte sur toute leur longueur ; d'autres sont complètement thrombosés. L'orifice gastrique enserre le pédicule splénique.

La rate a donc été partiellement détruite. Les troubles vasculaires doivent avoir joué un rôle important dans ce processus : la rate recevait un apport sanguin très réduit, du moins on peut le supposer d'après les destructions vasculaires très étendues qui, autrement, eussent été rapidement mortelles.

Il n'en reste pas moins difficile d'établir exactement la part de la nécrose d'origine vasculaire et celle de l'agression protéolytique dans le processus destructeur. Nous avons pensé que les expériences suivantes permettraient de se faire plus facilement une opinion.

2° *Greffe pariétale de la rate dans une brèche gastrique.*

Exp. XXII. — Chien de 15 k. (n° 10).

Le pôle inférieur de la rate est mis au contact d'une brèche de 4 × 4 cm., pratiquée sur la face postérieure de l'estomac. Les bords de cette perte de substance sont suturés à la pulpe splénique

par des points très superficiels ; un 2^e plan de sutures est effectué dont les points passent par les bords mêmes de la rate. Celle-ci est ainsi étroitement appliquée sur l'estomac dont elle constitue la paroi sur l'étendue d'une pièce de 5 fr. sans faire saillie dans la lumière gastrique.

Suites opératoires très bonnes. Cependant, réaction du sang très persistante dans les selles sans qu'il y ait hémorragie intestinale vraie. Sacrifice au bout de 65 jours. L'animal a engraisé de 2 k. 500.

Autopsie : Adhérence parfaite de la rate à l'estomac ; elle est intacte extérieurement. L'estomac est rempli de liquide mêlé de débris alimentaires (A = 2,70 ; H : présence).

La rate est située au fond d'un large entonnoir de muqueuse, formant autour d'elle un bourrelet continu qui rétrécit la surface splénique exposée au suc gastrique. L'aspect rappelle de très près celui d'un ulcère de l'estomac cicatrisé. La partie supérieure de la surface splénique est lisse, grisâtre, d'apparence fibreuse ; la moitié inférieure n'a cet aspect que par places ; ailleurs, elle est gris rosé et présente de légères saillies rouge brun, bourgeonnantes, semblant des proliférations du tissu splénique. Des poils nombreux adhèrent à cette surface. Quelques-uns pénètrent profondément à l'intérieur de la rate. Sur une coupe passant par la moitié supérieure, la partie superficielle est grisâtre, assez épaisse, et ressemble à la capsule de la rate. Au dessous, s'étend la pulpe splénique d'aspect normal, non ramollie, avec de nombreux corpuscules de Malpighi, quelques-uns immédiatement sous-jacents à la bande grisâtre superficielle.

Examen microscopique : La partie grisâtre est formée par la capsule dont l'épaisseur est presque normale et qui est recouverte par la prolifération de l'épithélium gastrique qui a glissé sur la surface splénique. En dessous, le parenchyme splénique est normal.

La partie mamelonnée se trouve sur un plan qui n'est guère inférieur à celui de la muqueuse gastrique environnante ; ici, la capsule splénique a disparu ; la pulpe limitante a l'apparence normale, cependant, elle est traversée d'assez nombreux polynucléaires, ses noyaux sont nets et bien colorés, la trame conjonctive a gardé sa délicatesse.

Si, par places, la capsule a disparu, en d'autres elle est bien conservée; on peut affirmer que le suc gastrique n'a pas eu grande action et que les lésions superficielles trouvées peuvent être mises avec plus de raison sur le compte d'un processus péritonitique, car nulle part, il n'y a de destruction notable après un séjour aussi prolongé dans l'estomac.

Exp. XXIII. — Chien de 18 k. (n° 13).

Même opération. Sacrifice au bout de 90 jours.

Autopsie : La surface splénique a les dimensions d'une pièce de 2 fr., elle est tapissée de mucus très compact; elle n'a subi aucune corrosion; elle est plane, et à la coupe paraît sur le même plan que si elle venait d'être accolée à l'estomac.

Examen microscopique : Il est très comparable à celui de l'expérience précédente.

En définitive, la rate incluse dans la paroi gastrique ne subit que des modifications peu appréciables qui ne peuvent être mises sur le compte d'une agression peptique.

III. — EXPÉRIENCES SUR LA RÉSISTANCE DE L'ÉPIPLOON

TIETZE, LOEWY, ZILLOCHI, ENDERLEN, n'ont envisagé dans leurs recherches que la possibilité d'occlure une perte de substance de la taille de celles qu'on rencontre dans la pratique de la chirurgie gastrique. Voulant étudier la résistance de l'épiploon, nous avons cherché à en mettre la plus grande portion possible en contact avec le suc gastrique, en créant des brèches considérables dans la paroi de l'estomac.

Exp. XXIV. — Chien de 21 k. (n° 3).

Brèche gastrique de 4 x 4 cent. L'épiploon très mince est plié en plusieurs doubles, les plis sont fixés au catgut, puis le tout est appliqué sur la perte de substance gastrique et suturé en deux plans, muco-épiplœique et séro-épiplœique, à points séparés, en ménageant les vaisseaux. Hémorragies intestinales peu abondantes à plusieurs reprises dans les jours qui suivent l'opération. Sacrifice après 23 jours.

Autopsie : L'épiploon est ratatiné et forme une sorte de tampon accolé à la paroi gastrique. Les sutures ont disparu. A l'ouverture de l'estomac, on remarque que la brèche s'est considérablement rétrécie : la muqueuse gastrique forme à ce niveau un cratère profond très semblable à la cicatrice d'un ulcère, large seulement de 1,5 x 1 cent., où viennent aboutir les plis radiés de la muqueuse. Le fond est formé par l'épiploon qui, à la coupe, paraît à ce niveau plus dense et plus compact.

Examen microscopique : La partie de l'épiploon qui limite le fond est couverte à sa périphérie par des cellules épithéliales de plus en plus aplaties à mesure qu'on s'éloigne de la muqueuse gastrique dont elles émanent. Au point de passage de l'estomac à l'épiploon se trouve une dépression assez profonde revêtue d'épithélium. De nombreux tractus conjonctifs de néo-formation parcourent l'épiploon qui présente près de la superficie un léger degré d'infiltration leucocytaire.

Le rétrécissement considérable de la brèche met bien en lumière l'importance de la contraction de l'estomac qui est capable de provoquer des troubles circulatoires et, jointe aux phénomènes inflammatoires superficiels, de causer des foyers de nécrose très limitée, d'où les hémorragies que nous avons relatées. Néanmoins, la plaque épiplœique a résisté à la digestion.

IV. — EXPÉRIENCES SUR LA RÉSISTANCE DE LA MUQUEUSE BILIAIRE

Une intervention chirurgicale de BESSELHAGEN démontre que la séreuse de la vésicule biliaire est capable de résister à la digestion peptique. En présence d'un ulcère de l'estomac perforé, il couvrit la large perte de substance par la suture de la vésicule biliaire. La nouvelle paroi ne subit aucun dommage.

En est-il de même de la muqueuse biliaire ?

Exp. XXV. — Chien de 8 k. 400 (n° 17)

La vésicule biliaire est isolée du foie par décollement, après incision du péritoine sur son fond. On l'ouvre et on évacue la bile. Le canal cystique, qu'on ne peut songer à lier à cause de l'artère satellite qui serait comprise dans la ligature, est fermé au niveau de la muqueuse par une suture en bourse qui, malgré tous les efforts, n'obture qu'incomplètement le canal. Puis on crée une brèche gastrique près du pylore et on y suture la vésicule ouverte, qui se trouve former ainsi la paroi gastrique sur une étendue de 2 cmq environ.

Très bonnes suites opératoires malgré la longue durée de l'opération. Sacrifice au bout de 28 jours.

Autopsie : La vésicule, devenue grisâtre, est très difficile à reconnaître extérieurement. Ouvert, l'estomac contient, bien que le chien fût à jeun, un peu de liquide bilieux à réaction acide. En étalant la muqueuse du canal pylorique, on aperçoit un petit cul-de-sac jaunâtre formé par la muqueuse biliaire ; lorsqu'on presse sur la paroi vésiculaire, il sort une gouttelette de bile. A la coupe, la muqueuse biliaire se montre intimement unie à la muqueuse gastrique. Elle n'a pas subi de modifications microscopiques.

La paroi vésiculaire a donc bien supporté l'action chlorhydro-peptique. Une objection est possible, il est

vrai : la bile a pu, par son alcalinité, neutraliser le suc gastrique ; remarquons toutefois que cet écoulement était très minime et que le contenu de l'estomac était nettement acide.

V. — EXPÉRIENCES SUR LA RÉSISTANCE DE L'ESTOMAC

Exp. XXVI. — Chien de 8 k. (n° 16).

Incision de toutes les tuniques de la face antérieure de l'estomac d'une longueur de 8 cm et recourbée à ses deux extrémités de façon à former un volet de 3 cm de largeur. On fait chevaucher les deux lèvres de l'incision ; la droite est suturée à gauche de la lèvre gauche à la séreuse de la face antérieure de l'estomac, si bien qu'une portion de la paroi gastrique appartenait à la lèvre gauche se trouve placée dans la lumière de l'estomac ; la tranche du volet a été préalablement suturée au fil de lin pour faire l'hémostase. On a ainsi un lambeau de paroi mi-muqueuse, mi-séreuse qui flotte dans l'estomac.

Très bonnes suites opératoires. Sacrifice au bout de 40 jours.

Autopsie : L'estomac présente sur sa face antérieure une plicature longitudinale et à la palpation, on sent un gros bourrelet. Après ouverture de l'organe, on trouve une longue crête saillante, parallèle à la grande courbure, recouverte partout de muqueuse. La coupe de cette crête montre que la muqueuse glissant par dessus le bord libre du volet est venue recouvrir la séreuse gastrique et s'est fusionnée avec la muqueuse de la paroi voisine dans l'angle que forme avec elle le volet saillant dans l'estomac, de sorte que le revêtement muqueux est complet. L'axe de la crête est formé par la musculuse et d'après ses dimensions on peut se rendre compte qu'elle n'a subi aucune digestion.

Un lambeau de paroi gastrique dont la vascularisation est assurée grâce à un large pédicule d'implantation peut donc résister, ainsi que l'avait déjà vu KATZENSTEIN, à l'action du suc gastrique. La muqueuse avoisinante

intervient ici, comme dans les greffes de séreuse intestinale, d'épiploon, de rate, pour recouvrir rapidement la séreuse exposée au contact du liquide gastrique.

Si, au contraire, on supprime toute vascularisation en découpant dans l'estomac un rectangle de paroi qu'on laisse en place et qu'on suture immédiatement, comme l'a fait TIETZE, puis qu'on le recouvre extérieurement d'épiploon protecteur, on constate très rapidement la nécrose et la disparition de la portion d'estomac découpée.

*
* *

Conclusions.

De nos expériences, nous pouvons conclure que, contrairement à l'opinion de KATZENSTEIN, de WULLSTEIN, de KATHE, les tissus vivants d'origine et de structure les plus diverses, intestin grêle, muqueux ou séreux, rate, épiploon, vésicule biliaire ne sont pas digérés dans l'estomac, à condition toutefois de ne pas subir de trop graves troubles circulatoires.

L'anse jéjunale ouverte, dont la muqueuse étalée vient former une portion de la paroi gastrique subsiste sans qu'on puisse relever aucune trace d'agression peptique, et cela même au bout de plusieurs mois, si son pédicule vasculaire n'est pas comprimé.

L'anse fermée n'est pas non plus digérée dans l'estomac quand les troubles déterminés dans sa circulation ne sont pas trop profonds, et quand les phénomènes inflammatoires et infectieux restent modérés.

La rate résiste également, si ces conditions sont remplies ; cependant une partie de sa capsule peut dispa-

raître, mais les phénomènes d'inflammation dûs à l'infection du péritoine sus-jacent mortifient sans doute préalablement le tissu avant qu'il subisse la digestion peptique. En tout cas, l'attaque se limite toujours à quelques points très superficiels malgré la longue durée de la survie.

L'épiploon peut présenter des phénomènes analogues très circonscrits, légères érosions plus en rapport avec l'infection de la séreuse et les troubles vasculaires qu'avec une digestion vraie.

La vésicule biliaire n'est pas non plus attaquée par le suc gastrique.

Laissant de côté les considérations théoriques, on peut déduire de ces expériences quelques applications à la chirurgie pratique. Il arrive parfois qu'un ulcère perforé ne peut pas être enfoui dans l'estomac par suite de l'induration du voisinage ou de la fragilité de la paroi que coupent les fils. Pour obturer la perte de substance, le chirurgien devra s'adresser à la suture d'un organe voisin de l'estomac. L'épiploon est utilisable dans la plupart des cas pour recouvrir la perforation suivant la technique que nous avons indiquée. Sa résistance au suc gastrique assure la sécurité de l'occlusion chez l'homme, comme en témoignent les cas de BRAUN et de BENNETT. Mais il peut arriver que le siège de l'ulcère perforé, la disposition ou les modifications pathologiques de l'épiploon rendent impossible son accollement à la paroi gastrique. Dans ce cas, le chirurgien pourra recourir parfois à la suture de la vésicule biliaire sur la perforation ; mais beaucoup plus souvent, une anse intestinale, par sa mobilité, se prêtera mieux à la réparation de la brèche

gastrique. L'opération idéale dans ce cas serait de remplacer la muqueuse gastrique par un fragment de muqueuse intestinale après anastomose entéro-entérique comme dans nos expériences du premier groupe. Mais il ne faut pas se dissimuler que l'intervention est laborieuse et délicate, et il sera souvent plus simple de réparer la brèche gastrique par l'apposition de la paroi séreuse de l'intestin, en songeant à la possibilité, à la probabilité même, de la création spontanée d'une gastro-entéroanastomose : cette considération mettra le chirurgien dans la nécessité d'observer pour le choix de l'anse et la direction à lui donner, les règles établies pour l'intervention de la gastro-entérostomie.

Nos expériences permettent encore de penser que dans la pyloroplastie l'élargissement du pylore pourrait être obtenu grâce à l'interposition d'un organe voisin dans la paroi gastrique.

TROISIÈME PARTIE

DISCUSSION ET CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

A la lumière des faits expérimentaux qui viennent d'être exposés, il faut maintenant chercher une solution au problème de la résistance de l'estomac à l'autodigestion. Nos résultats permettent-ils d'apporter de nouveaux arguments pour ou contre les anciennes interprétations; viennent-ils fournir un appui à la théorie de l'antipepsine ?

Nous insisterons peu sur la première question. Il est évident que nos expériences fournissent de nouvelles objections contre les théories locales de la résistance aux ferments protéolytiques.

La protection épithéliale ne peut être invoquée dans les cas où nous mettons en contact prolongé avec le suc gastrique des organes ou des tissus qui ne sont revêtus que d'un mince et fragile endothélium doué de propriétés absorbantes énergiques, comme l'épiploon et la séreuse intestinale. Ils résistent cependant à la digestion peptique, de même que l'intestin greffé qui a été dépouillé de sa muqueuse et de sa sous-muqueuse.

Il n'en est pas moins vrai que l'épithélium gastrique

tend sans cesse par sa prolifération à venir recouvrir l'organe étranger qui en est dépourvu et constitue ainsi un obstacle de plus à l'agression peptique. Nous avons vu sur toutes nos coupes la couche glandulaire intéressée par la section de l'estomac envoyer rapidement pour couvrir les organes greffés, rate, épiploon, séreuses intestinale et gastrique, une rangée de cellules épithéliales, d'abord cylindriques, puis de plus en plus aplaties au fur et à mesure qu'elles s'éloignent de leur centre générateur et qui finissent au bout d'un temps plus ou moins long par constituer un revêtement complet. Nous avons vu de même l'épithélium excisé de la greffe se reconstituer et recouvrir en un court délai la perte de substance. Il est impossible de dénier une influence protectrice à la couche néoformée, mais, comme nous l'avons déjà surabondamment prouvé, elle n'est qu'accessoire.

Le rôle de défense dévolu au mucus est contredit également par nos expériences. Le mucus ne peut venir couvrir efficacement les larges surfaces d'organes exposées à l'action du suc gastrique et qui ne possèdent pour leur compte aucune cellule mucipare. Cependant, au bout d'un temps plus ou moins long, nous avons souvent trouvé à l'autopsie de nos chiens, au niveau des greffes pariétales, un enduit de mucus assez adhérent et qui peut constituer une protection supplémentaire contre les injures mécaniques et l'agression peptique.

Nous pensons donc que, dans les conditions normales de la vie, au facteur primordial et essentiel qui assure la résistance de l'estomac s'en ajoutent d'autres, accessoires, mais dont il serait injuste de méconnaître la valeur : l'épithélium et le mucus.

Nos expériences n'apportent pas d'arguments nouveaux contre la théorie de GAGLIO, basée sur l'intégrité circulatoire, à laquelle nous faisons jouer, nous aussi, un grand rôle dans le processus de défense ; mais nous ne lui accordons qu'un rôle indirect, l'insuffisance d'apport vasculaire provoquant des troubles nutritifs et lésant ainsi la vitalité cellulaire, tandis que pour GAGLIO, le maintien de la circulation sanguine est directement subordonné au balayage des ferments, condition de la résistance à l'autodigestion.

Quant à la théorie de PAVY, elle est encore en opposition avec ce fait que la séreuse intestinale, mise au contact des sucs digestifs de l'intestin, actifs en milieu alcalin, résiste indéfiniment à la protéolyse* (Exp. XX).

Ce que mettent surtout en relief nos résultats, c'est l'existence d'une défense générale des tissus contre le suc gastrique. Aucune théorie locale n'est capable d'expliquer la résistance de la rate, de l'épiploon, de la muqueuse biliaire, qui n'ont normalement rien à voir avec la sécrétion gastrique. Toute explication proposée pour la résistance de l'estomac devra donc s'appliquer aux autres organes et tissus.

La théorie de l'antipepsine nous fournit-elle cette explication ?

CHAPITRE PREMIER

VALEUR DE LA THÉORIE DE L'ANTIPEPSINE

Quel crédit les faits expérimentaux que nous avons apportés aux débats permettent-ils d'accorder à la théorie de l'antipepsine ? Cette théorie échappe-t-elle à toute objection de principe. Tels sont les points que nous allons discuter successivement, après avoir précisé la conception qu'il faut se faire de l'antipepsine.

* *

Conception de l'antipepsine.

En effet, une première divergence se manifeste dans la compréhension même de la théorie. Nous avons vu que pour KATZENSTEIN, seuls, les tissus producteurs de suc gastrique ou baignés par lui de façon prolongée comme le duodénum, peuvent résister à son action ; ils possèdent une antipepsine spécifique qui s'oppose à la protéolyse. L'antiferment persiste dans la muqueuse morte et lui permet une résistance prolongée. L'ulcère gastrique résulte d'un trouble dans l'équilibre entre les quantités de pepsine et d'antipepsine produites. Les organes dépourvus d'antiferment (intestin grêle, rate, etc.)

bien que vivants et bien nourris, succombent à l'agression peptique. Telle est l'opinion de KATZENSTEIN, telle est aussi, grâce à ses publications, la conception de l'antipepsine que se font beaucoup de médecins.

Raisonnement ainsi, c'est retomber dans les errements des théories anciennes, des théories de la protection locale de l'estomac. Les expériences de HOTZ, de FIORI et les nôtres apportent le démenti le plus formel à cette conception. L'intestin grêle, le gros intestin, la rate, l'épiploon, la muqueuse biliaire, mis au contact prolongé du suc gastrique, résistent à son action, pourvu que leur vitalité ne soit pas trop gravement troublée par les troubles circulatoires apportés par l'intervention.

Si on attribue la défense contre la protéolyse à des substances neutralisatrices des ferments, il faut étendre le pouvoir anti-peptique à tous les tissus de l'organisme et on doit énoncer la théorie de l'antipepsine comme nous l'avons déjà fait et dire que tous les tissus vivants renferment une substance capable de se lier avec la pepsine et de paralyser ainsi son action. C'est la seule façon d'interpréter les résultats expérimentaux. Si la muqueuse intestinale résiste au suc gastrique, c'est qu'elle contient de l'antipepsine dans son épithélium ; si la musculuse de l'anse greffée n'est pas digérée dans l'estomac, c'est que le sang circulant baigne ses cellules d'antipepsine.

Les ferments protéolytiques sont en effet présents dans un grand nombre de tissus et de cellules et il faut supposer une défense générale de l'organisme contre eux. Avec N. FIESSINGER (1), nous avons démontré dans les

(1) FIESSINGER N. et P.-L. MARIE. *Les ferments digestifs des leucocytes*. Paris, 1910.

polynucléaires et dans les cellules blanches d'origine médullaire l'existence d'une protéase active en milieu alcalin et même légèrement acide. Dans presque tous les tissus d'ailleurs, on a pu mettre en évidence des ferments protéolytiques. On en a décrit dans le foie (HEDIN et ROWLAND) (1), dans le rein (DAKIN) (2), dans la rate (HEDIN) (3), dans la moelle osseuse (OPIE) (4), dans le thymus (KUTSCHER) (5), etc. Beaucoup de ces protéases endocellulaires se rapprochent de la pepsine, car elles agissent mieux en milieu légèrement acide.

D'autre part, des ferments protéolytiques existent chez les animaux unicellulaires. Chez l'amibe, MESNIL et MOUTON (6) ont trouvé une amibo-protéase, contre laquelle le sérum des vertébrés exerce d'ailleurs un pouvoir empêchant. Chez beaucoup d'autres protozoaires (LE DANTEC), il existe des digestions du type peptique : il se forme pendant ces processus des zones plus acides que le reste du cytoplasma. METCHNIKOFF a montré que dans le corps de *Vorticella*, les grains de tournesol bleu s'entourent d'une vacuole dont le contenu seul est acide. Ces êtres si simples doivent aussi être protégés contre l'action protéolytique de leurs ferments.

La théorie de l'antipepsine doit pouvoir s'appliquer à tous ces faits.

*
* *

(1) HEDIN et ROWLAND, *Zeitsch. phys. Chem.*, 1901, **32**, 531.

(2) DAKIN, *Journ. of Phys.*, 1903, **30**, 84.

(3) HEDIN, *Journ. of Phys.*, 1903, **30**, 155.

(4) OPIE, *Journ. of exp. Med.*, 1905, **6**, 758.

(5) KUTSCHER, *Zeitsch. phys. Chem.*, 1901, **34**, 14.

(6) MESNIL et MOUTON, *loc cit.*

Bases expérimentales de la théorie. — Leur valeur

Ce qui frappe à la lecture des travaux consacrés à l'antipepsine, ce sont les divergences profondes qui séparent les divers auteurs qui se sont occupés de cette question ; leur désaccord est bien fait pour inspirer une grande prudence avant d'adopter la théorie.

Pour l'antipepsine du sérum normal, nous avons déjà montré que l'empêchement de la digestion qu'on peut constater en usant d'artifices spéciaux (HAMBURGER) ne doit pas être rapporté à la présence d'une antipepsine spécifique, il n'y a là qu'une simple déviation du ferment, probablement par les colloïdes du sérum. La simple solution salée physiologique peut, dans des conditions semblables, jouer le rôle d'antipepsine.

Tous les faits observés, thermostabilité, variations insignifiantes du pouvoir antagoniste chez les différents sujets, actions analogues du blanc d'œuf et de l'ovalbumine concourent d'ailleurs indirectement à faire douter de la présence d'un véritable corps empêchant. Nous pensons qu'aucune méthode jusqu'ici ne permet d'affirmer l'existence d'une antipepsine du sérum sanguin normal. Nous ne voulons pas dire qu'il n'y ait pas un pouvoir antipeptique, comme il y a un pouvoir antilabique ou antitryptique, mais qu'à l'heure actuelle rien ne permet de l'affirmer.

En ce qui concerne l'antipepsine d'immunisation, les résultats sont encore discordants : si SACHS obtient par injection de pepsine chez l'oie une faible augmentation du pouvoir antipeptique du sérum, SLOVTZOV, CANTACU-

ZÈNE et JONESCU-MIHAIESTI chez le chien et chez le lapin, ne constatent aucune modification. D'ailleurs, la possibilité de créer ou de renforcer le pouvoir antipeptique du sérum ne prouverait pas l'existence à l'état normal d'une antipepsine sanguine.

Les mêmes contradictions règnent sur la substance empêchante du suc gastrique. WEINLAND la trouve thermolabile, très sensible à l'action des acides, précipitable par l'alcool. Celle qui a été mise en évidence par DANILEVSKY, GENSEL et nous-même, est au contraire très résistante à l'ébullition et aux acides, elle n'est pas précipitable par l'alcool. Celle de FIORI a des caractères intermédiaires, elle est relativement thermostable, n'est pas très atténuée par une acidité élevée, mais elle précipite par l'alcool. De nos recherches, nous avons conclu qu'il existait aussi dans le suc gastrique une substance empêchante possédant les mêmes caractères que celle que nous avons trouvée dans la muqueuse.

Si nous pouvons affirmer qu'une substance entravant la digestion peptique est présente dans les extraits autolysés de muqueuse et dans le suc gastrique lui-même substance thermostable, de nature organique, non précipitable par le sulfate d'ammoniaque ni par l'alcool, nous ne sommes aucunement fondé à admettre qu'il s'agit là d'un corps spécifique. On ne peut désigner cette substance sous le nom d'antipepsine ; nous avons longuement établi qu'elle n'agissait pas à la manière d'un anticorps ; rien ne rappelle dans son action un phénomène d'immunité. Ses caractères (thermostabilité, résistance aux acides, diffusibilité à la dialyse, etc.), l'éloignent d'ailleurs encore des anticorps véritables ; elle semble n'agir que par

action de présence sur le processus digestif. Pour prouver la production d'un antiferment constituant le vrai moyen de défense, il faudrait que l'extrait de muqueuse fût capable en un temps plus ou moins long de neutraliser la solution de pepsine : or, il n'en est rien, au contraire, pour neutraliser une certaine quantité de pepsine, il faut employer des quantités de substance empêchante considérables et le pouvoir protecteur reste toujours incomplet et limité dans le temps.

Quand on sait la foule des corps (NaCl, phosphates, etc.) qui *in vitro* sont capables, même à doses faibles, de ralentir la digestion peptique ou même de l'entraver complètement et qui, *in vivo*, n'ont certainement aucune action notable, la plus grande réserve s'impose avant d'admettre *in vivo* la réalité d'un processus empêchant exercé par la substance extraite de l'estomac.

Sur le terrain des applications à la pathologie, la théorie n'a pas non plus reçu confirmation ; les rares auteurs qui se sont occupés de la recherche de la substance empêchante dans le suc gastrique aboutissent aux résultats les plus opposés.

Nous n'insisterons pas davantage, l'ayant fait déjà suffisamment au cours de notre étude, sur la fragilité des bases sur lesquelles repose la théorie de l'antipepsine qui apparaît ainsi plus comme une hypothèse attrayante que comme une réalité démontrée par les faits.

*
* *

Objections de principe

Ces critiques fondamentales écartées, la théorie n'échapperait d'ailleurs pas à de graves objections.

1° Si l'antiferment persiste après la mort, ce qui résulte des recherches faites avec les extraits gastriques autolysés, il ne devrait pas y avoir de digestion des tissus morts, qui livrent à l'expérimentateur des substances empêchantes très actives. Et cependant, l'estomac, l'intestin, très rapidement après la mort, sont attaqués par la petite quantité de ferments qui devraient être neutralisés par la masse d'antiferments contenus dans le tissu mort.

Faut-il admettre avec FIORI que la digestion *post mortem* de l'estomac n'a lieu que lorsque la vie cesse, l'organe étant rempli de suc gastrique et au maximum de son activité sécrétoire, l'hyperproduction de pepsine dépassant de beaucoup la production d'antiferment ? La libération de celui-ci, ne survenant pas en quantité suffisante, la vie ayant cessé et avec elle l'activité cellulaire; l'action protéolytique prendrait le pas sur la défense antifermentative; il y aurait ainsi déséquilibre entre les deux antagonistes expliquant la digestion *post mortem*. Ce déséquilibre ne se produirait pas pendant la vie, grâce à l'activité cellulaire entretenue par la circulation.

L'argument de FIORI ne paraît très solide. Il est bien certain que si l'autodigestion *post mortem* est au maximum quand l'estomac est surpris par la mort en pleine digestion, elle n'en existe pas moins à l'état de vacuité de l'organe, surtout quand on a soin de maintenir le cadavre de l'animal à 37°; il n'y a là qu'une question de degré.

Une remarque analogue peut être faite à propos de la résistance des parasites du tube gastro-intestinal.

Comment se fait-il que, contenant un antiferment très actif, très abondant, très adhérent à leurs tissus, ces animaux soient digérés, dès qu'ils sont morts, par les sucs digestifs auxquels ils résistaient pendant leur vie ? Comment expliquer que les tranches fraîches d'*Ascaris* soient rapidement dissoutes par le suc gastrique ou pancréatique, puisqu'elles contiennent encore malgré la mort de l'animal cet antiferment que WEINLAND a pu en extraire par broyage et expression ? Comment cet antiferment, qui empêche la fibrine d'être digérée pendant dix jours, ne commence-t-il pas par protéger la tranche d'*ascaris* elle-même ? Nous avons suivi au microscope sa digestion, elle est très rapide ; quand on a fait cette constatation, l'idée d'un antiferment dans le corps de l'*Ascaris* paraît vraiment inadmissible ; il est paradoxal d'affirmer qu'un être si puissamment protégé pendant la vie et dont on peut extraire des « antiferments si actifs » après la mort, soit si vite attaqué et dissous dès qu'on l'immerge, sectionné, dans des sucs digestifs ; là, on ne peut pas invoquer, ainsi qu'on a tenté de le faire pour la muqueuse gastrique, l'absence de circulation amenant après la mort un abaissement du taux de l'antipepsine.

2° Si, malgré les arguments de DE KLUG qui la confond avec le mucus, on acceptait l'existence de l'antipepsine de WEINLAND dont l'action est détruite par une acidité supérieure à 0,4 %, comment cette substance expliquerait-elle la résistance à la digestion de l'estomac de certains animaux, du chien par exemple, chez qui le suc gastrique a une acidité souvent supérieure à 0,5 %.

3° Comment concevoir avec l'hypothèse d'un antiferment sécrété par la cellule, que les polynucléaires,

les protozoaires qui accomplissent continuellement des digestions intra-cellulaires d'albuminoïdes divers, ne se digèrent pas eux-mêmes ?

Si les cellules produisaient à la fois les protéases et l'antiferment, il semble qu'il ne pourrait plus y avoir de digestions intra-cellulaires chez elles, car on ne peut invoquer la localisation du ferment et de son antagoniste en des pôles opposés de la cellule, l'antiferment devant être répandu partout pour assurer la défense de la cellule entière contre les ferments extérieurs, et d'autre part l'enzyme, pour être capable de digérer les albuminoïdes extrinsèques devant n'être pas localisé à une petite portion de la cellule (FERMI).

4° Comment la muqueuse gastrique surtout lorsqu'elle est baignée par une quantité considérable de suc gastrique, comment le ver parasite qui vit au milieu d'un flux énorme de sucs digestifs pourraient-ils arriver à sécréter suffisamment d'antiferments ? WEINLAND a lui-même montré que la quantité d'extrait de muqueuse ou de vers à ajouter pour empêcher la digestion de la fibrine devait être 10 à 14 fois supérieure à celle de la solution d'enzyme employée. L'antiferment n'aurait donc qu'une valeur protectrice très limitée alors que l'activité des ferments est énorme.

Beaucoup de végétaux inférieurs comme les saccharomycètes peuvent vivre et se multiplier dans les solutions de trypsine et même de pepsine. KRASNOGORSKY attribue leur protection à un antiferment, à une antipepsine thermostable qu'il a mise en évidence dans les levures et qu'il rapproche par ses caractères de l'anti-pepsine de l'estomac. Mais comment l'imperceptible quantité d'anti-

ferments contenus dans ces micro-organismes peut-elle les protéger contre la quantité infinie de ferments contenus dans le milieu où ils vivent ? D'ailleurs, FERMI a montré que le ferment conservait malgré le développement des levures dans les solutions toute son activité même au bout de plusieurs mois. La solution témoin montre le même pouvoir digestif que celle où ont vécu les levures qui n'ont donc en rien neutralisé le ferment grâce à un hypothétique antiferment.

Le même auteur a établi par sa méthode à la gélatine que les animaux les plus divers vivant dans les solutions de ferments fixaient une quantité d'enzyme beaucoup moins grande que les animaux morts qui, eux, subissent la digestion dans ces solutions, ce qui vient encore plaider contre l'hypothèse d'antiferments sécrétés par les êtres vivants. Les sangsues mortes, par exemple, fixent toute la trypsine d'une solution, alors que la sangsue vivante laisse complètement intacte cette solution. C'est tout le contraire qui devrait s'observer si le moyen de défense consistait en un antiferment.

5° Il faudrait enfin se demander comment une digestion pourrait avoir lieu dans le tube gastro-intestinal, l'estomac, l'intestin, le pancréas devant neutraliser pour se défendre leurs propres enzymes par des antiferments. Tout acte digestif deviendrait impossible, à moins d'admettre que l'antiferment diffuse peu et reste adhérent à la cellule et que le ferment, au contraire, se répand facilement au dehors, ou encore que l'antiferment n'exerce son action qu'à l'état de grande concentration, à l'inverse de l'enzyme. Nous avons constaté, en effet, que la dilution affaiblissait rapidement le pouvoir de la substance empêchante de l'estomac.

L'analyse des bases expérimentales de la théorie qui montre ses fondements incertains, les considérations théoriques qui établissent que la résistance aux ferments ne saurait être due aux antiferments, permettent de déclarer que la valeur qu'on a accordée à la conception de l'antipepsine pour expliquer la défense de l'estomac et des autres organes contre la pepsine est injustifiée et des plus douteuse.

CHAPITRE II

LA RÉSISTANCE BIOCHIMIQUE DE LA CELLULE VIVANTE

L'antipepsine ne pouvant, selon nous, expliquer la résistance de l'estomac à l'autodigestion, n'est-il aucune autre théorie qui soit capable de le faire ? Nous pensons que la conception proposée par FERMI dès 1890, bien qu'encore assez imprécise et manquant de l'appui de preuves directes, est actuellement celle qui paraît la plus plausible.

L'absence de digestion de l'estomac, de l'intestin, et en général de tous les organes, tissus et cellules par les sucs digestifs serait due à une propriété en vertu de laquelle les ferments protéolytiques restent sans action sur le protoplasme vivant. La résistance de la molécule vivante doit être recherchée dans sa structure chimique ou biochimique. La configuration spéciale de l'albumine consisterait en une orientation particulière de ses groupements qui la rendrait anhydrolysable, c'est-à-dire que les protéases ne trouveraient en elle aucun point d'attaque possible. L'affinité pour les ferments qui fait défaut pendant la vie apparaîtrait avec la mort de la matière protéique ; mais, à ce point de vue, il faut distinguer deux groupes différents parmi les albumi-

noïdes ; les uns, et c'est la majorité, dont la résistance cesse avec la mort, les autres, conservant plus ou moins après la mort leur manque d'affinité et leur inattaquabilité par les enzymes protéolytiques, ce sont par exemple la chitine, la chondrine, la kératine, l'élastine, etc., c'est-à-dire les matières albuminoïdes de soutien.

Après s'être convaincu de l'insuffisance de toutes les autres théories concernant la défense de l'albumine vivante vis-à-vis des ferments, FERMI a proposé cette conception et c'est surtout par des arguments indirects qu'il la soutient, ce qui est facilement compréhensible, nos connaissances sur la structure des albuminoïdes étant encore des plus rudimentaires. Il cite à l'appui de son opinion toute une série de faits qui établissent que les ferments protéolytiques sont inactifs vis-à-vis de la cellule vivante.

1° Les organes et les tissus vivants, non protégés par le mucus, peuvent rester longtemps inaltérés au contact du suc gastrique ou pancréatique. L'injection de grandes quantités de suc pancréatique très actif dans l'œsophage, le péritoine ou le sac dorsal de la grenouille ne détermine aucune digestion, pas plus que l'injection de suc gastrique dans la vessie, le vagin, l'uretère. A ces constatations de FERMI, nous pouvons ajouter les nôtres, les organes que nous avons mis au contact du suc gastrique ou intestinal ont résisté, tant que leur vitalité n'a pas été compromise, à l'agression protéolytique, malgré l'absence de mucus et d'épithélium protecteur et bien qu'ils fussent doués d'un grand pouvoir absorbant (épiploon, séreuse intestinale).

D'autre part, la pepsine aseptique et active injectée à forte dose sous la peau ne produit pas de digestion des tissus, elle serait même inactivée *in situ* par l'albumine vivante et non résorbée.

2° Les animaux aquatiques vivants (sangsue, têtard, larves d'insectes) ne sont pas attaqués par les solutions actives de trypsine où ils sont immergés. Ils restent en vie plusieurs jours, parfois plusieurs semaines et durant ce temps ne subissent aucune atteinte. Par contre, les mêmes animaux morts, plongés dans des solutions identiques, sont digérés. Il en est de même, comme nous l'avons vu, pour les parasites du tube gastro-intestinal.

3° Les cellules des végétaux inférieurs (levures, algues, aspergillus, etc.) peuvent vivre et se développer dans le suc gastrique naturel ou artificiel et dans les solutions de trypsine. Dans certaines de nos expériences, nous avons vu des *Aspergillus* pousser dans des solutions de pepsine très actives et on sait qu'il est fréquent de trouver dans les sucs gastriques hyperacides des hyphomycètes ou des saccharomycètes chromogènes qui, après l'extraction du liquide stomacal, en font changer la couleur.

Tous ces faits ne peuvent s'expliquer raisonnablement que par l'inattaquabilité de la matière vivante grâce à sa structure chimique spéciale ; mais on voit que toute cette argumentation est indirecte et que ce n'est que par élimination, après avoir repoussé toutes les autres hypothèses que FERMI arrive à sa théorie.

C'est qu'il est très difficile d'apporter des preuves directes ; cependant, il est des analogies impressionnantes que FERMI a pu invoquer et qui viennent corroborer cette conception en montrant toute l'importance de la

structure chimique dans l'inattaquabilité des protéiques : de simples variations de position dans certains groupes de la molécule et même la simple différence de pouvoir optique peuvent conférer l'inattaquabilité ou la retirer.

Depuis les belles recherches d'E. FISCHER, d'ABDERHALDEN et de ses élèves, il est acquis que les albuminoïdes sont essentiellement constitués par des associations d'acides aminés et a on pu obtenir synthétiquement par combinaison de ces acides des composés appelés polypeptides où sont soudées ensemble des molécules des divers acides aminés. Ces corps qui existent d'ailleurs dans la nature sont le premier échelon qui mènera un jour à la synthèse de l'albumine et les plus complexes donnent en effet la réaction du biuret. Or, certains de ces polypeptides de synthèse sont attaqués par le suc pancréatique alors que d'autres absolument semblables au point de vue chimique, mais où un des acides aminés constituants est remplacé par son antipode optique, résistent complètement à la digestion ; par exemple le d-(dextrogyre)alanyl-*d*-alanine est hydrolysé alors que le d.-alanyl-*l*.-alanine résiste au suc pancréatique ; le sens du pouvoir rotatoire d'un des acides aminés constituants suffit à créer une différence telle que l'attaque par le ferment a lieu ou non.

L'ordre d'association des acides aminés dans ces polypeptides a aussi une influence très remarquable. Ainsi, l'alanyl-glycine est dédoublé par le suc pancréatique, tandis que le glycyl-alanine ne l'est pas. Il y a donc des associations d'acides aminés particulièrement résistantes à l'action des ferments et par la présence de tels groupements, on conçoit que l'organisme puisse conférer à cer-

lains protéiques une résistance spéciale vis-à-vis de certains enzymes ; il est intéressant de constater que dans l'élastine, substance de soutien résistante aux ferments protéolytiques, la leucine et le glyocolle dont l'association donne un dipeptide résistant au suc pancréatique forment près de la moitié de la molécule (LAMBLING). Peut-être aussi les caractères électro-négatifs de certaines combinaisons exercent-ils aussi une influence sur leur attaquabilité (E. FISCHER) ?

L'étude de tous ces corps, qui ne fait que commencer, permettra sans doute de donner la raison des différences que présentent dans leurs propriétés les nombreux protéiques de l'organisme ; en tous cas, les faits déjà connus montrent bien quelles minimes variations suffisent pour qu'il y ait ou non attaque d'un protéique par un ferment.

La résistance du sérum à l'action de la trypsine paraît reposer sur un processus de même ordre beaucoup plus que sur l'existence d'une antitrypsine. Les expériences très précises d'OPPENHEIMER et ARON l'indiquent bien. Le sérum natif est attaqué très lentement par le ferment tryptique, tandis que la simple coagulation à 70° par la chaleur suffit à amener une digestion rapide, il n'oppose plus de résistance notable. Fait intéressant, il en est de même du sérum qui a subi au préalable une légère attaque par une solution très faible de pepsine. Ainsi dans le sérum natif, il y a une notable portion sensiblement constante de l'albumine qui résiste à la digestion tryptique et qui n'est plus ensuite influencée par l'exposition prolongée à l'action du ferment ni par l'addition de nouvelle trypsine. Cette résistance repose, d'après les auteurs, sur la structure chimique de l'albumine du

sérum et sa configuration spécifique, caractérisée probablement par le manque de points d'attaque pour le ferment. De faibles modifications telles que la coagulation, l'attaque par la pepsine faible, la précipitation par les sels neutres concentrés (sulfate de soude, sulfate d'ammoniaque) suffisent à agir sur les groupements de la molécule qui, d'associés, deviendraient libres et capables de liaison avec le ferment. Il est curieux de constater que presque tous les agents physiques (chaleur, électricité, etc.) et de nombreux agents chimiques (acides, bases) tuent l'albumine et la rendent agressive aux ferments, tandis que d'autres agents chimiques (tanin, sels métalliques) la tuent en la rendant inattaquable.

En résumé, il faudrait concevoir ainsi le mécanisme de la résistance :

Les cellules vivantes auraient une configuration anhydrolysable par les ferments ou manqueraient pour eux d'affinité biochimique. Dans l'albumine vivante libre (sérum, etc.), au contraire, il y aurait affinité mécanique et biochimique, mais non hydrolytique, c'est-à-dire fixation du ferment avec neutralisation inconstante et limitée, mais sans hydrolyse ou tout au plus avec hydrolyse partielle ; ce processus expliquerait le pouvoir antiprotéolytique du sérum. Si on adopte les idées de GENGOU, on dira qu'il y a adsorption du ferment par l'albumine libre colloïdale et formation d'un complexe peu réversible, sans attaque ultérieure notable de l'albumine. C'est ainsi qu'on pourrait interpréter le pouvoir antitryptique du sérum.

Pour l'albumine morte, à l'exception de certains albuminoïdes, on aurait à côté de l'affinité mécanique et

biochimique, une affinité hydrolytique, sans qu'il y ait de rapport entre le pouvoir de fixation du ferment et la facilité de l'hydrolyse. Enfin, certaines albumines mortes, telles que l'élastine, la chondrine, etc., auraient une affinité biochimique très faible et ne se prêteraient pas à l'hydrolyse, vraisemblablement grâce à leur configuration chimique, comme nous l'avons vu pour l'élastine.

Il est impossible de préciser davantage, dans l'état actuel de nos connaissances sur les albuminoïdes, le phénomène de la résistance aux ferments. La constitution et le mécanisme intime de ceux-ci nous échappent, de même que les raisons profondes de leur activité ou de leur inactivité, en un mot ce qui fait la digestibilité d'une albuminoïde. D'autre part, la différence entre le protoplasma vivant et le protoplasma mort est encore un mystère. Trop d'inconnues sont encore accumulées pour qu'on puisse d'ici longtemps fournir une solution précise au problème de la résistance aux ferments.

Malgré la large part d'hypothèse qu'elle renferme, cette théorie, à défaut d'autres soutenables, paraît acceptable. Comme le dit FERMI, il ne faut pas s'étonner outre mesure de la résistance des cellules vivantes aux enzymes protéolytiques : les ferments sont des produits de la cellule, le producteur vivant et normal doit logiquement plutôt pouvoir neutraliser le produit que ce dernier détruire son générateur. L'énergie de décomposition et de synthèse du protoplasma vivant est bien supérieure à celle des ferments protéolytiques : tandis que les cellules vivantes peuvent décomposer les albuminoïdes jusqu'à formation d'ammoniaque et d'eau, les protéases les plus énergiques n'arrivent qu'au terme peptones et acides amidés.

La théorie de FERMI suppose la résistance de toutes les cellules vivantes aux ferments protéolytiques. Nos expériences permettent d'appuyer cette opinion. Les organes et les tissus divers (estomac, intestin, rate, vésicule biliaire, épiploon, muqueuse, séreuse, musculuse) d'un même animal (chien) ont résisté à l'action de la pepsine, l'intestin séreux à celle de la trypsine, tant que leur vitalité s'est maintenue suffisante ; si l'état de vie par suite des conditions circulatoires défectueuses était par trop troublé, la résistance disparaissait.

Mais, pourrait-on objecter, cette résistance est-elle réellement universelle, comment concilier la conception de FERMI avec l'expérience de CLAUDE BERNARD sur la patte de grenouille ? Cette constatation ne retire-t-elle pas toute valeur à la théorie de la résistance biochimique puisque, l'animal restant vivant, ses membres postérieurs sont digérés ?

En réalité, l'expérience de CLAUDE BERNARD n'est peut-être pas aussi probante qu'elle le paraît : l'intensité de la digestion de la patte semble avoir été exagérée. FIORI a repris récemment l'expérience, mais en ayant soin de passer la patte à travers la canule gastrique au lieu de la mettre directement dans l'estomac, ce qui l'exposerait aux troubles circulatoires dûs à la contraction des parois gastrique et abdominale. Il ne constate que de légères érosions après séjour d'une heure dans l'estomac en digestion, elles deviennent presque insignifiantes si on abaissé artificiellement l'acidité du suc gastrique. Pour l'auteur, l'acidité a une grande influence, elle a dû intervenir dans les expériences des classiques faites sur des chiens porteurs de fistules anciennes chez

lesquels le suc gastrique devient très hyperacide. *In vitro* d'ailleurs, l'action mortifiante de l'HCl et de la température suffit à elle seule à créer de nombreuses lésions de la patte et la pepsine peut alors agir, comme le pensait MATTHES, non sur des tissus physiologiques et bien vivants, mais sur des tissus placés dans des conditions de vitalité très précaires, sinon tout à fait mortifiés.

NEUMANN, qui défend l'opinion de FERMI, a réalisé une variante de l'expérience de CLAUDE BERNARD. Il introduit la patte d'une grenouille vivante dans l'estomac d'une autre grenouille et l'y maintient fixée pendant 5 à 24 heures ; il ne constate aucune digestion, alors que les témoins, chair de grenouille ou patte séparée de l'animal introduits simultanément dans l'estomac succombent à l'action du suc gastrique. Il en était de même du crapaud vis-à-vis de la grenouille. L'auteur en conclut que les tissus quels qu'ils soient sont capables tant qu'ils restent à l'état vital de résister au suc gastrique d'un animal de même espèce ou d'espèce voisine. L'hétérogénéité des animaux d'expérience expliquerait les résultats différents obtenus par CLAUDE BERNARD.

Nous pensons que cette sorte d'immunité spécifique, vis-à-vis des sucs digestifs n'est guère prouvée par cette curieuse expérience et que la résistance de la patte de grenouille est beaucoup plutôt due à l'acidité moindre du suc gastrique de grenouille et au maintien d'une température normale réalisée dans l'expérience de NEUMANN.

L'acidité joue sûrement un grand rôle dans l'attaque des albuminoïdes en lésant la vitalité des cellules. MATTHES a montré que les grenouilles immergées à la tem-

pérature de 25° pendant 24 ou 48 heures dans des solutions de trypsine ne subissent aucune digestion. Un mélange de pepsine et d'acide non corrosif pour les tissus vivants, tel que l'acide hippurique, au bout de 72 heures n'attaque pas la patte d'une grenouille vivante, alors que la patte morte est profondément entamée. MATTHES en conclut que seul l'HCl possède l'action léthale dans l'expérience de CLAUDE BERNARD et que la pepsine en solution acide ne peut attaquer les tissus que lorsque l'action corrosive de l'HCl les a fait passer de l'état de vie à celui de mort. L'acide tue la cellule qui, morte, est dissoute par la pepsine : l'expérience de CLAUDE BERNARD n'est qu'une digestion pseudo-vitale. FIORI a constaté aussi l'action macérante et mortifiante de l'HCl sur l'épiderme de la grenouille, d'autant plus intense que le taux de l'acide est plus élevé. On peut dire que si l'HCl ne tue peut-être pas le tissu exposé à son action, comme le veut MATTHES, il le modifie profondément dans sa vitalité et permet l'attaque ultérieure par la pepsine.

L'acide du suc gastrique est un milieu défavorable à la vie, il tue de nombreuses bactéries (bacille d'EBERTH, vibrion cholérique, ferments lactiques divers, etc). Il possède aussi la propriété de modifier certains tissus et de leur faire perdre leur résistance aux ferments ; il rend aussi attaquables certaines albumines libres qui leur résistaient auparavant. Ainsi la sérine native qui résiste à la digestion tryptique, traitée par l'acide acétique à 2 %, perd presque complètement son pouvoir antiprotéolytique (HEDIN). A plus forte raison, les tissus morts déjà attaquables par les ferments doivent-ils être profondément modifiés par l'acide du suc gastrique dont un des

rôles biologiques, à l'entrée du tube digestif, paraît être d'agir brutalement sur les albuminoïdes et de créer en eux des modifications telles que leur attaque par les ferments soit rendue plus facile et plus rapide.

Mais, si l'acidité peut jouer un rôle important d'animal à animal sur certains tissus, chez le même individu, ce facteur, tant qu'il reste normal, paraît ne pas devoir être pris en considération dans la résistance. C'est du moins ce qui ressort de nos expériences. Le suc gastrique du chien dont nous avons souvent contrôlé l'acidité, n'a pas attaqué les tissus habitués antérieurement à un milieu alcalin. Cela ne permet pas d'ailleurs d'affirmer que tel tissu n'est pas plus résistant à l'acide qu'un autre ; peut-être en présence d'acidité plus forte, ces tissus montreraient-ils une résistance inégale et ceux qui sont accoutumés à la présence de l'acide (estomac, duodénum), seraient-ils capables de se mieux défendre contre lui.

En ce qui concerne l'ulcère d'estomac, il est évident que la conception de FERMI ne livre pas la clé de sa pathogénie comme prétend le faire la théorie de l'anti-pepsine. La production d'une ulcération suppose ici une diminution de la vitalité des cellules gastriques et le problème à résoudre est de savoir dans quelles conditions survient la nécrose des tissus, et par suite leur digestion par le suc gastrique, conditions qui sont encore aujourd'hui très obscures. Nous n'insisterons pas sur ce sujet, notre but n'étant pas d'exposer ici la pathogénie de l'ulcère d'estomac. Disons seulement que dans nos expériences, le trouble circulatoire était la cause déterminante de la nécrose et de l'autodigestion consécutive ;

il paraît acquis également après les expériences de FROUIN sur le chien à estomac isolé que l'acidité exagérée du suc gastrique exerce une action nocive considérable sur la vitalité de la paroi stomacale elle-même.

CONCLUSIONS

1. — Aucune des théories anciennes (théorie épithéliale, théorie du mucus protecteur, théorie de la neutralisation de l'acide du suc gastrique par l'alcali du sang, théorie du balayage du ferment par la circulation) n'est en mesure d'expliquer la résistance de l'estomac à l'autodigestion. La défense contre les enzymes protéolytiques est un processus d'ordre général; les divers organes et tissus d'un même animal (intestin muqueux et séreux, rate, épiploon, vésicule biliaire), sont capables de supporter le contact prolongé du suc gastrique, à condition que l'intervention n'apporte pas de troubles circulatoires pouvant amener la nécrose de la greffe. Aussi peut-on rejeter les théories locales ne visant que la défense de l'estomac contre la protéolyse, y compris celle de l'antipepsine au sens que lui donne KATZENSTEIN.

2. — Envisagée à un point de vue plus général, la théorie de l'antipepsine prétend expliquer la résistance à l'agression chlorhydro-peptique par la présence d'un antiferment spécifique au niveau des muqueuses digestives et dans le sang circulant.

Cette théorie ne nous paraît pas soutenable.

Il n'existe pas d'antipepsine spécifique dans le sérum. L'empêchement de la digestion observé dans certaines conditions consiste en une simple déviation de la pepsine qui se fixe vraisemblablement sur les colloïdes du sérum. Les substances albuminoïdes du sérum, si résistantes à la digestion tryptique, sont vite attaqués par les mélanges chlorhydro-peptiques. Grâce à son grand pouvoir d'adsorption pour la pepsine, l'albumine libre du sérum peut empêcher la digestion de l'albumine coagulée qui sert de test, tout en étant elle-même attaquée.

Il existe bien dans la muqueuse stomacale, ainsi que dans le suc gastrique naturel et artificiel, une substance organique entravant la digestion peptique, distincte des sels et des albumoses ; mais par tous ses caractères, thermostabilité très prononcée, diffusibilité assez grande à la dialyse, résistance aux acides, elle s'éloigne des anticorps véritables ; d'autre part, dans son mode d'action, rien ne rappelle une réaction entre anticorps et antigène. Cette substance ne semble agir qu'en créant un milieu défavorable à la pepsine. Aucun fait n'autorise à croire que cette action empêchante s'exerce *in vivo* ; nombre de substances banales possèdent *in vitro* une influence très marquée sur la digestion peptique, qui n'ont aucune action sensible sur la digestion intra-stomacale.

La théorie de l'antipepsine se heurte en outre à de graves objections de principe.

3. — En l'état actuel de nos connaissances, malgré la grande part d'hypothèse qu'elle comporte, la théorie de

la résistance biochimique des cellules vivantes paraît la plus capable d'expliquer le pouvoir antiprotéolytique général des tissus, grâce à la configuration chimique anhydrolysable de la cellule vivante ou à son manque d'affinité pour les protéases.

Vu :

Le Président de la Thèse,
TEISSIER.

Vu :

Le Doyen,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :

P^r Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

- Bernard, Cl. *Leçons de Physiologie expérimentale*, 2, 406, Paris, 1853.
- Blum, L. et Fuld, E. Über das Vorkommen eines Antipepsins im Magensaft. *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1906, 58, 505.
- Bourquelot, E. et Hérissé, H. Recherches relatives à la question des antiferments. *C. R. Soc. biol.*, 1903, 55, 176.
- Briot, A. *Etudes sur la présure et l'antiprésure*. Thèse Fac. Sc. Paris, 1900, n° 1027.
- Sur le mode d'action du sérum sanguin sur la pepsine. *C. R. Soc. biol.*, 1902, 54, 140.
- Camus, L. et Gley, E. Action du sérum sanguin sur quelques ferments digestifs. *C. R. Soc. biol.*, 1897, 49, 825.
- Action du sérum sanguin et des solutions de propeptone sur quelques ferments digestifs, *Arch. de Phys. norm. et path.*, 1897, 9, 764.
- Cantacuzène, J. et Jonescu-Mihalesti, C. De l'action empêchante du sérum sur la digestion par la pepsine. *Réun. biol. de Bucarest*. in *C. R. Soc. biol.*, 1908, 65, 273.
- De l'action précipitante du sérum sur les solutions de pepsine. *Ibid.*, 1908, II, 65, 271.
- Sur la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum des lapins immunisés contre la pepsine. *Ibid.*, 1909, I, 66, 53.
- Charrin, A. *Les défenses naturelles de l'organisme*, p. 130. Paris, 1898.
- Contejean, Ch. Résistance prolongée des tissus vivants et très vascularisés à la digestion gastrique. *Arch. de Phys. norm. et path.*, 1894, 6, 804.
- Danilewsky, A. La cause de la non-digestibilité des organes digestifs de l'être vivant (en russe). *XI^e Congr. des Naturalistes et Médecins russes*, 1901.
- Dauwe, F. Über die Absorption der Fermente durch Kolloïde. *Beitr. z. chem. Phys.*, 1905, 6, 426.

- Delezenne, C. et Pozerski, E. Action empêchante de l'ovalbumine crue sur la digestion tryptique de l'ovalbumine coagulée. *C. R. Soc. biol.*, 1903, **55**, 935.
- A propos de l'action empêchante de l'ovalbumine crue sur la digestion tryptique de l'ovalbumine coagulée. *Ibid.*, 1905, **58**, 560.
- Dezani, S. Contribution à l'étude de l'antipepsine. *Arch. ital. de biol.*, 1911, **56**, 51.
- Eisner, G. Untersuchungen über die antifermentative Wirkung, besonders die antitryptische, des Blutserums. *Zeitsch. f. Immunitätsforsch.*, 1909, **1**, Orig. 650.
- Enderlen, E. Über die Deckung von Magendefekten durch transplantiertes Netz. *Deutsch. Zeitsch. f. Chir.*, 1900, **55**, 183.
- Fermi, C. Die Wirkung der proteolytischen Enzyme auf die lebendige Zelle, etc. *Centralbl. f. Phys.*, 1895, **8**, 657.
- Come si spiega resistenza dello stomaco, . . . etc., verso gli enzimi proteolitici ? *Arch. di Pharmacol. speriment. e Sc. affini*, 1910-11, **10**, 449, et *Centralbl. f. Bakt. Orig.*, 1910, **56**, 55.
- Fiori, P. Sui poteri di difesa del tubo gastro-enterico verso l'azione digerente del sugo gastrico. *Boll. dell. Soc. Med. Chir. di Modena*, 1909-10, **12**, 295.
- La resistenza dei tessuti dinanzi all'azione dei fermenti e dei succhi digerenti. *Clin. chir.*, 1911, **19**, 2086.
- Frenzel, J. Die Verdauung lebenden Gewebes und die Darmparasiten, *Arch. f. Physiol.*, 1891, 293.
- Verdauung lebenden Gewebes und Selbstverdauung. *Biol. Centralbl.*, 1887, **6**, 681.
- Frouin, A. Des causes de résistance de l'estomac à l'autodigestion. *C. R. Soc. biol.*, 1900, **52**, 749.
- Autodigestion expérimentale de l'estomac. *Presse méd.*, 1908, n° 96, 769.
- Fuld, E. et Hirayama, K. Über den Nachweis der Magenfermenten im Urin. *Berl. klin. Woch.*, 1910, n° 23, 1062.
- Die Ausscheidung der Magenfermenten durch den Urin. *Zeitsch. f. experim. Pathol.*, 1912, **10**, 248.
- Fredericq, L. Sur la digestion des albuminoïdes chez quelques invertébrés. *Bull. Acad. Sc. de Belgique*, 1878, **46**, 213.
- Gaglio, G. Sull'autodigestione. *Lo Sperim.*, 1884, **54**, 260.
- Gengou, O. Adhésion moléculaire et phénomènes biologiques. *Arch. int. de Phys.*, 1908-1909, **7**, 1 et 115.

- Gensel, E. V. *L'antipepsine, cause de la non-digestibilité de l'estomac* (en russe). Thèse Saint-Pétersbourg, 1903, n° 75.
- Gompel, M. et Victor Henri. Etude du ralentissement que produit l'albumine d'œuf crue sur la digestion tryptique de l'albumine coagulée. *C. R. Soc. biol.*, 1905, **58**, I, 457.
- Note complémentaire sur la prétendue action antikinase de l'albumine d'œuf crue. *Ibid.*, 1905, **58**, II, 613.
- Goulevitch, V. *De la production d'antipepsine* (en russe). Thèse Saint-Pétersbourg, 1909-10, n° 1.
- Hahn, M. Zur Kenntniss der Wirkungen des extravasculären Blutes. *Berl. kl. Woch.*, 1897, **34**, 499.
- Harley, G. Contribution to our knowledge of Digestion. *Brit. and For. med. chir., Rev.* 1860, **25**, 206.
- Hamburger, W. W. A chemo-biological study of the relations of pepsin to so-called antipepsin. *Journ. of exper. Med.*, 1911, **14**, 535.
- Hedin, S. G. Über die Aufnahme von Trypsin durch verschiedene Substanzen. *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1906-1907, **50**, 497.
- Hotz, G. Versuche über die Selbstverdauung des Darmes im Magen. *Mitt. aus d. Grenzgeb. der Med. u. Chir.*, 1910, **21**, 143.
- Hunter, J. On the digestion of the stomach after death. *Philos. Transact.*, 1772, **62**, 447.
- Inzani, G. et Lussana, F. Dell'ulcera perforante dello stomaco, ossia della digestione dello stomaco vivo. *Ann. univers. di Med.*, 1862, **182**, 93.
- Iscovesco, H. Etude sur les constituants colloïdes du suc gastrique. *C. R. Soc. Biol.*, 1906, I, **58**, 474.
- Etude sur les colloïdes du suc gastrique et du sérum ; action précipitante des uns sur les autres. *Ibid.*, 1906, I, **58**, 693.
- Etude sur les colloïdes du suc gastrique et du sérum ; pouvoir digestif de leurs mélanges. *Ibid.*, 1906, I, **58**, 747.
- Jacoby, M. Zur Kenntniss der Fermente und Antifermente. *Bioch. Zeitsch.*, 1906-1907, **2**, 144 et 247 ; 1907, **4**, 21 et 471.
- Jastrowitz, H. Die Hemmung der peptischen Verdauung infolge der Bindung freier Salzsäure durch amphotere Aminokörper. *Bioch. Zeitsch.*, 1906-1907, **2**, 157.
- Jochmann, G. et Kantorowicz, A. Über Antitrypsin und Antipepsin im menschlichen Blutserum. *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1908, **66**, 153.
- Katzenstein, M. Der Schutz des Magens gegen die Selbstverdauung, etc. *Berl. klin. Woch.*, 1908, 1749.

- Zur Pathogenese des Ulcus Ventriculi. *Verhandl. XL Versäml. der deutsch. Gesellsch. f. Chir.* Berlin, 1911, Avril.
- Kathe, H. Zur Frage der Verdauung lebenden Gewebes. *Berl. klin. Woch.* 1908, 2135.
- Kaufmann, J. De l'absence de mucus gastrique. Son importance pathologique et ses rapports avec l'hyperchlorhydrie et l'ulcère de l'estomac. *Arch. f. Verdauungskr.*, 1907, **13**, 616.
- Klug (F. de). Pourquoi les ferments protéolytiques ne digèrent-ils pas l'estomac vivant ? *Arch. intern. de Physiol.*, 1907, **5**, 297.
- Krasnogorsky, N. L'antipepsine dans les végétaux inférieurs et son importance biologique pour l'homme (en russe). *Izvest. Imperat. voienno med. Acad.*, 1906, **12**, 29, 173 et 335.
- Lambling, E. *Précis de Biochimie*, p. 39, Paris, 1911.
- Lœper, M. et Esmonet, C. Influence des tissus sur quelques ferments digestifs (pepsine et pancréatine). *C. R. Soc. Biol.*, 1908, I, **64**, 850.
- Lœwy, R. *Méthode des greffes péritonéales*. Th. méd. Paris, 1900 1901, n° 660.
- Matthes, M. Untersuchungen über die Pathogenese des Ulcus ventriculi und über den Einfluss von Verdauungsenzymen auf lebendes und totes Gewebe. *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 1893, **13**, 309.
- Michaelis, L. et Oppenheimer, C. Über Immunität gegen Eiweisskörper. *Arch. f. Phys.*, 1902, Suppl. Bd, 336.
- Morgenroth, J. Über Antifermente. *Berl. klin. Woch.*, 1909, 758.
- Nirenstein, E. et Schiff, A. Über die Pepsinbestimmung nach Mette, etc. *Arch. f. Verdauungskr.*, 1902, **8**, 559.
- Neumann, E. Über « peptische » Magengeschwüre, postmortale u. pseudovitale Autodigestion, *Virchows Archiv.*, 1906, **184**, 360.
- Einige Versuche zur Frage der Autodigestion. *Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat.*, 1907, **18**, 1.
- Oguro, Y. Antipepsin in Serum ; quantitative Nachweis. *Bioch. Zeitsch.*, 1909, **22**, 266.
- Oppenheimer, C. *Die Fermente u. ihre Wirkungen*, p. 270, 3^e éd. Leipzig, 1910.
- Oppenheimer C. et Aron, H. Über das Verhalten des genuinen Serums gegen die tryptische Verdauung, *Beitr. z. chem. Phys.*, 1904, **4**, 279.
- Otte, P. Recherches critiques et expérimentales sur la digestion des tissus vivants. *Arch. de Biol. belge*, 1896, **14**, 695.
- Pavy, F. W. On the gastric juice as a solvent of the tissues of living animals. *Guy's Hosp. Reports*, 1856, **2**, 260.

- On the immunity enjoyed by the stomach from being digested by its own secretion. *Philos. Transact.*, 1863, **153**, 161 et *Proceed. of the Roy. Soc. of London*, 1863, p. 386 et 559.
- On gastric erosion. *Guy's Hosp. Reports*, 1868, **13**, 494.
- Périn, J. Sur le pouvoir antipeptique du sérum sanguin. *C. R. Soc. Biol.*, 1902, **54**, 938.
- Pugliese, A. et Coggi, C. Influenza del siero di sangue sugli enzimi. *Boll. dell. Soc. med. chir. di Bologna*, 1897, **8**, 63.
- Remedi et Bolognesi. Gli antifermenti proteolitici del siero di sangue. *Centrabl. f. Biol.*, 1912, **13**, 770.
- Roux, J.-C. et Riva, A. Sur la non-digestibilité du mucus intestinal. *C. R. Soc. Biol.*, 1906, I, **60**, 537.
- Rubinstein, M. Procédé à la gélatine pour la recherche des substances antipeptiques du sérum. *C. R. Soc. Biol.*, 1912, I, **72**, 23.
- Recherches sur les propriétés antipeptiques du sérum sanguin. *Ibid.*, 1912, I, **72**, 365.
- Recherches sur le pouvoir antipeptique du sérum humain. *C. R. Soc. Biol.*, 1911, II, **70**, 116.
- Rusca, C.-L. Osservazioni su alcuni trapianti di lembi digiuntali sullo stomaco, etc., *Boll. della Soc. med. di Pavia*, 1911, **25**, 10.
- Ruzicka, S. Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Selbstverdauung des Magens. *Wien. med. Presse*, 1897, **38**, 294, 332, 363, 399, 431, 461, 495, 529, 593, 632, 664, 695, 731, 771, 831.
- Sachs, H. Über Antipepsin. *Fortsch. der Med.*, 1902, **20**, 423.
- Samelson. *Die Selbstverdauung des Magens*. Inaug. Diss. Iéna, 1879.
- Schnappauf. *Beiträge zur Physiologie des Pepsins*. Thèse Rostock, 1888.
- Schmidt, A. Über die Schleimabsonderung im Magen. *Deutsche Arch. f. klin. Med.*, 1896, **57**, 65.
- Schiff, M. *Leçons sur la physiologie de la digestion*, **2**, p. 297. Paris, 1867.
- Schwarz, O. Zur Kenntniss der Antipepsin. *Beitr. z. chem. Phys.*, 1905, **6**, 524.
- Sehrwald, E. Was hindert die Selbstverdauung des lebenden Magens? *Münch. Med. Woch.*, 1888, nos 44 et 45, 739 et 763.
- Slovitzov, B. J. De la formation d'antipepsine dans le sang (en russe). *Rousski Vrach.*, 1910, **9**, 364.
- Surmont, H. et Dubus, A. Recherches expérimentales sur le mode d'action du pansement au bismuth dans les affections de l'estomac. *Arch. des Mal. de l'App. dig.*, 1908, **2**, 701.
- Tietze, A. Experimentelle Untersuchungen über Netzplastik. *Beitr. z. klin. Chir.*, 1899, **25**, 411.

Viola et Gaspardi. Sur l'autodigestion de l'estomac, *Arch. de Biol. ital.* 1889, **12**, 7.

Vernon, H.-M. The protective value of proteids and their decomposition products on trypsin. *Journ. of Phys.*, 1904, **31**, 348.

Weinland, E. Über Antifermente. *Zeitsch. f. Biol.*, 1903, **44**, 1 et 45.

Wullstein. Experimentelles aus der Magen Chirurgie. *Centralbl. f. Chir.* 1906, **2**, 133 (Beilage z. N° 28).

Wolff, W. Über Entstehung u. Behandlung des runden Magengeschwürs. *Samml. klin. Vortr.* (Neue Folge). *Inn. Med.*, n° 181, 1910, 315.

Zilocchi, I. La plastica dell' omento nelle operazioni sullo stomaco. *Clin. Chir.*, 1901, **9**, 9.

Zunz, E. Contribution à l'étude des propriétés antiprotéolytiques du sérum. *Bull. de l'Acad. royale des Sc. méd. de Belgique*, 1903, **19**, 729.

Zweig, W. Die physiologische Bedeutung des Schleims. *Arch. f. Verdauungskr.*, 1906, **12**, 5.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
INTRODUCTION.....	11
PREMIÈRE PARTIE. — LES THÉORIES CLASSIQUES SUR LA RÉSISTANCE DE L'ESTOMAC A L'AUTO-DIGESTION...	
	15
DEUXIÈME PARTIE. — LA THÉORIE DE L'ANTIPEPSINE.....	
	39
CHAPITRE PREMIER. — L'antipepsine du sérum.....	40
CHAPITRE DEUXIÈME. — L'antipepsine de l'estomac.....	79
§ 1. — <i>L'antipepsine du suc gastrique</i>	80
1 ^o Etude de la substance empêchante du suc gastrique artificiel..	80
2 ^o Etude de la substance empêchante du suc gastrique naturel....	100
§ 2. — <i>L'antipepsine de la muqueuse gastrique</i>	110
1 ^o L'antipepsine de Weinland	110
2 ^o L'antipepsine thermostable.....	119
CHAPITRE TROISIÈME. — L'antipepsine et la résistance de l'estomac <i>in vivo</i>	139
TROISIÈME PARTIE. — DISCUSSION ET CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES.....	
	177
CHAPITRE PREMIER. — Valeur de la théorie de l'antipepsine	180
CHAPITRE DEUXIÈME. — La résistance biochimique de la cellule <i>vivante</i>	191
CONCLUSIONS.....	203
BIBLIOGRAPHIE.....	207

